

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Hipertensión arterial refractaria en pacientes con enfermedad
renal crónica: pautas de optimización del tratamiento
diurético**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Úrsula Verdalles Guzman

Directores

María Ángeles Goicoechea Diezhandino
José Luño Fernández
Manuel Praga Terente

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**HIPERTENSIÓN ARTERIAL REFRACTARIA EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: PAUTAS DE
OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:

ÚRSULA VERDALLES GUZMÁN

Bajo la dirección de los doctores:

María Ángeles Goicoechea Diezhandino

José Luño Fernández

Manuel Praga Terente

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**HIPERTENSIÓN ARTERIAL REFRACTARIA EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: PAUTAS DE
OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO**

TESIS DOCTORAL

ÚRSULA VERDALLES GUZMÁN

Madrid, 2017

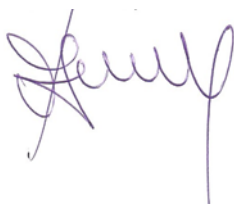
Doña María Ángeles Goicoechea Diezhandino, D. José Luño Fernández y D. Manuel Praga Terente, directores de la Tesis Doctoral presentada por Úrsula Verdalles Guzmán informan:

Que Úrsula Verdalles ha realizado bajo su dirección y tutela la memoria que presenta para optar al grado de Doctor en Medicina, titulado: "HIPERTENSIÓN ARTERIAL REFRACTARIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: PAUTAS DE OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO", considerando que el trabajo reúne todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral. La hipótesis de trabajo es correcta, los objetivos están bien definidos y la metodología es la adecuada para alcanzar las conclusiones que se proponen. Por ello consideramos adecuada su presentación como Tesis Doctoral en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

En Madrid, Febrero del 2017

A stylized signature in black ink, appearing to be 'MPB' or similar, enclosed within a horizontal oval shape.

Dr. Praga

A signature in purple ink, featuring a series of loops and a long vertical stroke at the end.

Dr. Luño

A signature in black ink, consisting of a series of sharp, angular strokes.

Dr. Goicoechea

*A mis padres,
por quererme y apoyarme
en todo lo que hago de
forma incondicional*

*A Gustavo,
por tu paciencia y generosidad;
gracias por quererme
tal y como soy*

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera sido posible sin el apoyo de numerosas personas, que han confiado en mí en todo momento y me han animado a llevarlo a cabo.

* En primer lugar quería agradecerles a mis directores de tesis: a la Dra. Marian Goicoechea, por su entrega, su ánimo, sus buenas ideas, el tiempo invertido y por enseñarme tanto siempre; al Dr. José Luño Fernández, por confiar en mí y ayudarme a que las ideas iniciales se hicieran realidad y al Dr. Praga por colaborar y confiar en este proyecto desde la propuesta inicial.

* A Marisol García de Vinuesa, por su colaboración desinteresada. Has sido el motor inicial y el alma de este proyecto, sin ti este trabajo no habría sido posible. Gracias por tu amistad y ayuda.

* A todos mis compañeros/as del Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por todo su apoyo y por enseñarme todo lo que se de la Nefrología.

* A Claudia Yuste por su ayuda con la “maquetación” del trabajo

* A mi hermano Luis, por enseñarme tanto sin habérselo propuesto.

* A mis amigas, porque sin ellas la vida sería peor.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DETALLADO	15
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	19
ÍNDICE DE TABLAS	21
ÍNDICE DE FIGURAS	23
RESUMEN	25
SUMMARY	27
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	31
1.1- Hipertensión arterial resistente. Definición.....	31
1.2- HTA resistente. Prevalencia.....	33
1.3- Riesgo cardiovascular en pacientes con HTA resistente	36
1.4- Fisiopatología de la HTA resistente	38
1.5- Diagnóstico de la HTA resistente.....	58
1.6- Tratamiento de la HTA resistente.....	66
CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS	75
HIPÓTESIS DE TRABAJO	75
OBJETIVOS.....	75
CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA HTA RESISTENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	79
3.1.- OBJETIVO	79
3.2.- PACIENTES Y MÉTODOS	79
3.3.- RESULTADOS.....	83
3.4.- DISCUSIÓN	89
3.5.- CONCLUSIONES.....	94
CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE .	97
4.1.- OBJETIVO	97

4.2.- PACIENTES Y MÉTODOS	97
4.3.- RESULTADOS.....	102
4.4.- DISCUSIÓN	108
4.5.- CONCLUSIONES.....	113
CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE	117
5.1.- OBJETIVO	117
5.2.- PACIENTES Y MÉTODOS	117
5.3.- RESULTADOS.....	121
5.4.- DISCUSIÓN	127
5.5.- CONCLUSIONES.....	135
CAPÍTULO 6.-ANALIZAR EL EFECTO DE DOS ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS: INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DE ASA VS ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN LA PROGRESIÓN DE LA ERC EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE	139
6.1.- OBJETIVO	139
6.2.- PACIENTES Y MÉTODOS	139
6.3.- RESULTADOS.....	141
6.4.- DISCUSIÓN	147
6.5.- CONCLUSIONES.....	151
CAPÍTULO 7.-CONCLUSIONES.....	155
CAPÍTULO 8.- ARTÍCULOS PUBLICADOS EN RELACIÓN CON LA TESIS.....	159
CAPÍTULO 9.- REFERENCIAS	162

ÍNDICE DETALLADO

ÍNDICE DETALLADO	15
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	19
ÍNDICE DE TABLAS	21
ÍNDICE DE FIGURAS	23
RESUMEN	25
SUMMARY	27
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	31
1.1- Hipertensión arterial resistente. Definición.....	31
1.2- HTA resistente. Prevalencia.....	33
<i>1.2.1. Prevalencia de la HTA resistente en la población general</i>	<i>33</i>
<i>1.2.2. Prevalencia de la HTA resistente en pacientes con ERC.....</i>	<i>33</i>
1.3- Riesgo cardiovascular en pacientes con HTA resistente	36
1.4- Fisiopatología de la HTA resistente.....	38
<i>1.4.1- Aspectos neurohormonales</i>	<i>38</i>
<i>1.4.2- Alteraciones metabólicas</i>	<i>42</i>
<i>1.4.3- Alteraciones cardíacas y vasculares</i>	<i>45</i>
<i>1.4.4- HTA resistente en la ERC</i>	<i>46</i>
<i>1.4.5- Otros factores.....</i>	<i>56</i>
1.5- Diagnóstico de la HTA resistente	58
<i>1.5.1- HTA resistente vs HTA pseudorresistente</i>	<i>58</i>
<i>1.5.2. Evaluación del paciente con HTA resistente.....</i>	<i>59</i>
<i>1.5.3. Evaluación del estado de volumen y sobrecarga de sodio</i>	<i>62</i>
1.6- Tratamiento de la HTA resistente	66
<i>1.6.1. Medidas no farmacológicas.....</i>	<i>66</i>
<i>1.6.2. Tratamiento de las causas secundarias</i>	<i>67</i>
<i>1.6.3. Tratamiento farmacológico</i>	<i>67</i>

1.6.4. Tratamiento no farmacológico	70
CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS	75
HIPÓTESIS DE TRABAJO	75
OBJETIVOS.....	75
CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA HTA RESISTENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	79
3.1.- OBJETIVO	79
3.2.- PACIENTES Y MÉTODOS	79
<i>Diseño del estudio</i>	79
<i>Variables estudiadas</i>	81
<i>Análisis estadístico</i>	82
3.3.- RESULTADOS	83
3.4.- DISCUSIÓN	89
3.5.- CONCLUSIONES	94
CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE .	97
4.1.- OBJETIVO	97
4.2.- PACIENTES Y MÉTODOS	97
<i>Diseño del estudio</i>	97
<i>Medidas bioquímicas</i>	100
<i>Bioimpedancia espectroscópica</i>	100
<i>Análisis estadístico</i>	101
4.3.- RESULTADOS	102
4.4.- DISCUSIÓN	108
4.5.- CONCLUSIONES	113
CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE	117

5.1.- OBJETIVO	117
5.2.- PACIENTES Y MÉTODOS	117
<i>Población del estudio.....</i>	<i>117</i>
<i>Métodos</i>	<i>118</i>
<i>Análisis estadístico</i>	<i>120</i>
5.3.- RESULTADOS	121
5.4.- DISCUSIÓN	127
5.5.- CONCLUSIONES	135
CAPÍTULO 6.-ANALIZAR EL EFECTO DE DOS ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS: INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DE ASA VS ANTAGOSNITAS DE LA ALDOSTERONA EN LA PROGRESIÓN DE LA ERC EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE	139
6.1.- OBJETIVO	139
6.2.- PACIENTES Y MÉTODOS	139
<i>Población de estudio</i>	<i>139</i>
<i>Métodos</i>	<i>139</i>
<i>Análisis estadístico</i>	<i>140</i>
6.3.- RESULTADOS	141
6.4.- DISCUSIÓN	147
6.5.- CONCLUSIONES	151
CAPÍTULO 7.-CONCLUSIONES.....	155
CAPÍTULO 8.- ARTÍCULOS PUBLICADOS EN RELACIÓN CON LA TESIS.....	159
CAPÍTULO 9.- REFERENCIAS	162

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADMA: dimetilarginina asimétrica

AHA: American Heart Association

ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II

BIS: bioimpedancia espectroscópica

BSRA: bloqueantes del sistema renina-angiotensina

Cols: colaboradores

DE: desviación estándar

DM: Diabetes mellitus

ECV: enfermedad cardiovascular

ERC: Enfermedad renal crónica

FGe: filtrado glomerular estimado

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HTA: Hipertensión arterial

HR: Hazard ratio

HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo

IC: intervalo de confianza

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

IMC: Índice de masa corporal

JNC7: Seventh Report of the US Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of Blood Pressure

K/DOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

LDL: lipoproteínas de baja densidad

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial

MSNA: actividad nerviosa simpática muscular

NAHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

PA: Presión arterial

PAS: presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

PTH: hormona paratohormona

UACR: índice albumina/creatinina

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Definiciones de HTA resistente.....	32
Tabla 2: Factores neurohormonales implicados en la HTA resistente	38
Tabla 3: Definiciones del síndrome metabólico.....	43
Tabla 4: Factores asociados en la fisiopatología de la HTA y la ERC.....	47
Tabla 5: Características de los pacientes con y sin HTA resistente	84
Tabla 6: Análisis de regresión logística múltiple con las características asociadas a la HTA resistente	86
Tabla 7: Características de los pacientes con HTA resistente y PA controlada <140/90 mmHg vs no controlada	87
Tabla 8: Variables asociadas al control de la PA<140/90 mmHg en pacientes con HTA resistente, en el modelo univariable y multivariable..	88
Tabla 9: Datos basales de la bioimpedancia de los pacientes con HTA resistente con y sin expansión del volumen extracelular	102
Tabla 10: Características basales de los pacientes con HTA resistente con y sin expansión del VEC.....	104
Tabla 11: Características basales de los pacientes en el grupo de furosemida y espironolactona.....	122
Tabla 12: Modelo de regresión multivariante de los factores asociados al control de la PA a los seis meses de seguimiento	125
Tabla 13: Características basales de los pacientes	141
Tabla 14: Análisis estadístico univariable y multivariable para los factores asociados con una progresión lenta de la ERC.....	146

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Prevalencia de la HTA resistente en función del FGe y la UACR..	35
Figura 2: Inervación simpática renal.....	52
Figura 3: Algoritmo diagnóstico de los pacientes con HTA resistente	60
Figura 4: Diagrama del estudio. Selección de pacientes	80
Figura 5: Prevalencia de HTA resistente según el filtrado glomerular estimado (FGe).....	85
Figura 6: Prevalencia de la HTA resistente según el índice albumina/creatinina (UACR).....	85
Figura 7: Diagrama del estudio.....	99
Figura 8: Porcentaje de pacientes con expansión del VEC en los distintos estadios de ERC.....	103
Figura 9: PA basal y a los 6 meses comparando el grupo de pacientes con expansión VEC (tratados con intensificación diurética) y el grupo de pacientes sin expansión VEC (tratados con otro fármaco antihipertensivo no diurético).....	106
Figura 10: PA basal y a los 6 meses del grupo de pacientes tratados con furosemida y del grupo tratado con espironolactona.....	123
Figura 11: Descenso del FGe en el total de pacientes.....	142
Figura 12: Descenso del FGe en el grupo de pacientes de espironolactona y furosemida	143
Figura 13: Evolución del índice albumina/creatinina en el grupo espironolactona y furosemida.....	144
Figura 14: Evolución de las cifras de PAS y PAD en el grupo de espironolactona y furosemida.....	145

RESUMEN

La HTA resistente se asocia de forma muy estrecha con la ERC. Existen diversos mecanismos implicados en esta asociación y resistencia, pero el principal es la sobrecarga de volumen intravascular. Por ello, la optimización del tratamiento diurético en estos pacientes debería ser clave para mejorar el control de la PA.

Planteamos que diferentes estrategias basadas en la optimización del tratamiento diurético son capaces de mejorar el control de la PA y enlentecer la progresión de la ERC.

Para confirmar esta hipótesis realizamos varios estudios cuyos objetivos principales fueron:

- Analizar la prevalencia de la HTA resistente en una población con ERC y analizar las características de estos pacientes
- Evaluar el estado de hidratación de los pacientes con ERC e HTA resistente mediante la realización de bioimpedancia.
- Evaluar el efecto sobre el control de la PA en pacientes con HTA resistente de dos estrategias terapéuticas basadas en la optimización del tratamiento diurético: intensificación del tratamiento diurético vs antagonistas de la aldosterona.
- Analizar el impacto del control de presión arterial de las dos estrategias terapéuticas: intensificación del tratamiento diurético vs antagonistas de la aldosterona, en la progresión de la enfermedad renal

Las principales conclusiones de nuestros estudios fueron:

- La prevalencia de HTA resistente aumenta con la edad, el grado de ERC y albuminuria.
- El aumento del VEC es frecuente en los pacientes con ERC e HTA resistente, incluso en estadios iniciales de la ERC.

- La BIS es potencialmente un método útil para identificar a los pacientes con ERC y sobrecarga de volumen y puede ayudar como guía para ajustar el tratamiento diurético.
- El ajuste del tratamiento diurético guiado por BIS en pacientes con HTA resistente reduce de forma eficaz las cifras de PA
- La espironolactona es más eficaz que la furosemida para el control de la presión arterial y albuminuria en pacientes con HTA resistente.
- El tratamiento con espironolactona a largo plazo en pacientes con HTA resistente reduce más la PA y la proteinuria que la furosemida y estos efectos se asocian con una progresión más lenta de la enfermedad renal.

SUMMARY

Resistant hypertension is associated with chronic kidney disease (CKD). There are several mechanisms involved in this association, but the main mechanism is intravascular volume overload. Therefore, the optimization of diuretic treatment in these patients should be the key to improve BP control.

We argue that in patients with CKD strategies based on the optimization of diuretic treatment may help to better control BP and slow CKD progression.

In order to confirm this hypothesis, we made several studies whose main objectives were:

- To analyze the prevalence of resistant hypertension in a population with CKD and analyze the characteristics of these patients
- To Evaluate the hydration status of patients with CKD and resistant hypertension by performing bioimpedance.
- To evaluate the effect on the control of BP in patients with resistant hypertension of two therapeutic strategies based on the optimization of diuretic treatment: intensification diuretic vs aldosterone antagonists treatment.
- To analyze the impact of blood pressure control of the two therapeutic strategies: intensification diuretic vs aldosterone antagonists treatment, in the renal disease progression in a group of patients with resistant hypertension

The main findings were:

- Resistant hypertension prevalence increases with age, degree of CKD and albuminuria.
- Extracellular volume overload is common in patients with CKD and resistant hypertension, even in the early stages of CKD.
- Bioimpedance is potentially a useful method for identifying patients with CKD and volume overload and can help us to guide the adjustment of

diuretic treatment.

- Adjustment of diuretic therapy with bioimpedance in patients with resistant hypertension effectively reduces BP
- Spironolactone is more effective than furosemide for the control of blood pressure and albuminuria in patients with resistant hypertension.
- Long treatment with spironolactone in patients with resistant hypertension significantly reduces BP and proteinuria compared with furosemide and these effects are associated with a slower progression of renal disease.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1- Hipertensión arterial resistente. Definición

La hipertensión arterial (HTA) resistente se define, actualmente, como la falta de control de la presión arterial (PA), a pesar del tratamiento con al menos 3 fármacos antihipertensivos a dosis óptimas, incluido un diurético.

Pero esta definición ha ido variando a lo largo de los años. En la guía de la Sociedad Europea de Hipertensión y Cardiología publicada en 2003 se utilizó el término de HTA resistente por primera vez para definir la situación en la que un plan terapéutico que incluía cambios en el estilo de vida y el tratamiento con al menos 3 fármacos antihipertensivos no conseguía bajar las cifras de presión arterial sistólica y diastólica de forma adecuada¹. En 2007, la guía publicada por el consenso de estas 2 sociedades Europeas incluyó en la definición la necesidad de que uno de los fármacos utilizados fuera un diurético². En 2003, el Seventh Report of the US Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of Blood Pressure (JNC7), añadió a la definición previa, los objetivos de PA <140/90 mm Hg [o <130/80 mm Hg en pacientes con diabetes mellitus (DM) o enfermedad renal crónica (ERC)]³. La American Heart Association (AHA) en su guía publicada en 2008 aceptó esta definición de HTA resistente e incluyó también el término de HTA resistente controlada para definir a los pacientes que alcanzan los objetivos de PA con el tratamiento con 4 o más fármacos antihipertensivos⁴.

Actualmente, la mayor parte de las guías, consideran que la PA media, monitorizada de forma ambulatoria (MAPA) debe ser mayor de >135/85 mmHg, para confirmar la existencia de una verdadera HTA resistente y excluir así los casos de HTA de “bata blanca”⁵. Muchos de los pacientes diagnosticados de HTA resistente realmente tienen HTA pseudorresistente (Tabla 1). Los factores que se han asociado con esta situación de pseudorresistencia son falta de adherencia al tratamiento, enfermedades vasculares o endocrinológicas, HTA de “bata blanca”, fallos en la técnica de

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

medida de la PA o tratamiento médico antihipertensivo inadecuado⁶. Para poder definir una verdadera HTA resistente es necesario excluir primero todas estas causas de pseudorresistencia.

Todas las definiciones de HTA resistente que se han utilizado, tratan de identificar pacientes con alto riesgo de tener causas secundarias de HTA y que por tanto se puedan beneficiar de pruebas diagnósticas o de tratamientos especiales.

Tabla 1: Definiciones de HTA resistente.

<i>Hipertensión resistente</i>
PA > 140/90 mmHg a pesar del tratamiento con 3 fármacos antihipertensivos a las dosis máxima toleradas, incluido un diurético
<i>HTA resistente controlada</i>
Pacientes con PA controlada en tratamiento con 4 o más fármacos antihipertensivos
<i>HTA pseudorresistente</i>
Aparente falta de control de PA asociada a un tratamiento no adecuado o a un error en el diagnóstico de la HtA resistente

1.2- HTA resistente. Prevalencia

La prevalencia exacta de la HTA resistente es muy variable, ya que en muchos estudios no se han tenido en cuenta los criterios diagnósticos como las dosis de antihipertensivos, el uso de diuréticos o la presencia de pseudorresistencia. Es muy posible que su prevalencia vaya en aumento en los próximos años debido al incremento en la esperanza de vida, la obesidad, la DM y la ERC.

1.2.1. Prevalencia de la HTA resistente en la población general

Los estudios realizados en población general estiman la prevalencia de la HTA refractaria, en un amplio intervalo entre el 10-30% del total de pacientes con HTA. El registro de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) realizado en Estados Unidos con los datos de 2003-2008 estima que la HTA resistente afecta al 12,8% de los pacientes con HTA⁷. El estudio BP-CARE realizado en población hipertensa del centro y este de Europa mostró una prevalencia de HTA resistente del 19.4%⁸. Datos españoles del Registro Español de Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial que incluyeron 8295 pacientes, sitúan la prevalencia en el 12,2%⁹. Los estudios poblacionales como el Framingham Heart Study¹⁰ o el NHANES⁷ han identificado la raza, la edad, obesidad, la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular (ECV) y la ERC como factores principales asociados a la refractariedad en el control de la PA.

1.2.2. Prevalencia de la HTA resistente en pacientes con ERC

A pesar de que tanto la ERC como la proteinuria se han asociado de forma muy estrecha con un incremento importante en la prevalencia de HTA refractaria, hay pocos trabajos epidemiológicos realizados en este grupo de pacientes. Se estima que la prevalencia de HTA resistente en pacientes con

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

ERC es más del doble que en la población general¹¹. En el estudio de Tanner y cols, realizado con los datos de los pacientes incluidos en el Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS), el filtrado glomerular estimado (FGe) y el índice albumina/creatinina (UACR)¹² se asociaron con un incremento significativo y progresivo en la prevalencia de HTA resistente a medida que avanza la ERC, 15,8%, 24,9% y 33,4% para un FGe > 60, 45-69 y < 45 ml/min/1.73 m² respectivamente. El incremento de albuminuria también se asoció con un aumento de la HTA refractaria, con una prevalencia de 12,1%, 20,8%, 27,7% y 48,3 % para un índice albumina/creatinina en orina <10, 10-29, 30-299 y > 300 mg/g, respectivamente. Cuando asociaron ambas variables, en pacientes con FGe < 45 ml/min/1.73 m² y UACR>300 mg/g la prevalencia aumenta de forma exponencial y alcanzó el 56,4%, (Figura 1). En el estudio Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC study) realizado en pacientes con ERC, de los 3612 pacientes incluidos el 42% cumplían criterios de HTA aparentemente resistente¹³.

Se estima de forma global que la prevalencia de HTA resistente en pacientes con ERC es más del doble que en la población general y además esta prevalencia aumenta de forma progresiva con la caída del FGe y el incremento de la albuminuria¹⁴.

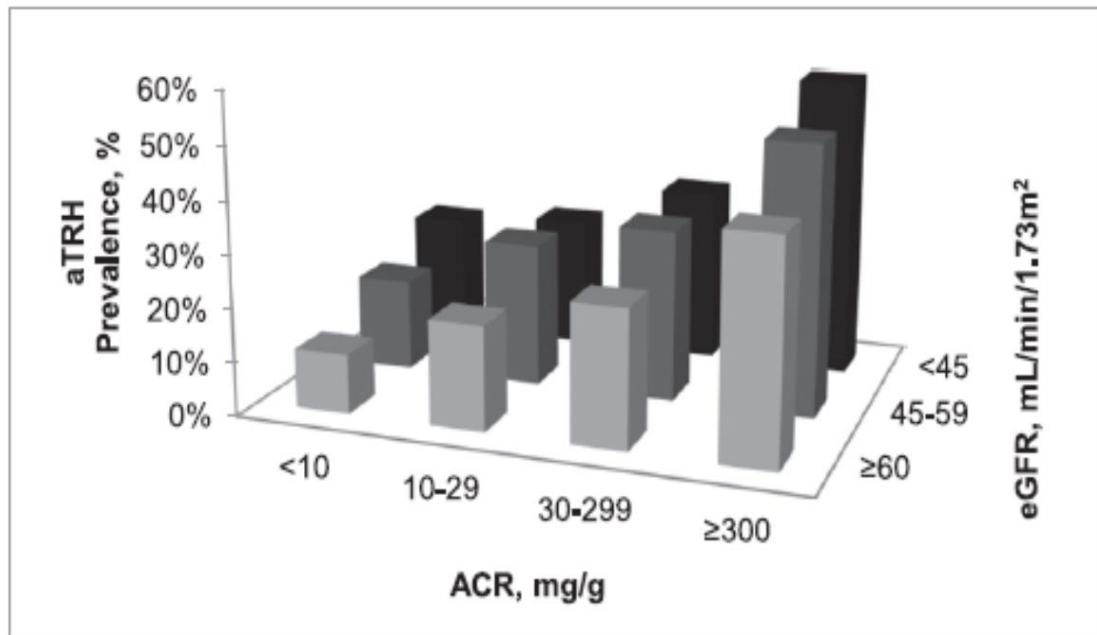


Figura 1: Prevalencia de la HTA resistente en función del FGe y la UACR. Tanner y cols, Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8(9):1583-90.

1.3- Riesgo cardiovascular en pacientes con HTA resistente

Existe una fuerte asociación entre la HTA, el riesgo cardiovascular y la progresión de la ERC, a pesar de lo cual hay muy pocos estudios sobre el pronóstico a largo plazo de los pacientes con HTA resistente. Estos pacientes suelen tener asociados factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, apnea obstructiva del sueño, enfermedad cardiovascular previa o ERC, lo que les confiere un peor pronóstico.

En un subanálisis del estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) que fue publicado en 2014, se analizaron datos de 14684 pacientes con HTA de los cuales 1870 (12,7%) cumplían criterios de HTA resistente. En el seguimiento a dos años encontraron que los pacientes con HTA resistente tenían más riesgo de insuficiencia cardiaca (Hazard Ratio ajustado (HR) 1.88 [1.52-2.34]), enfermedad renal terminal (HR 1.95 [1.11-3.41]), enfermedad coronaria (HR 1.44 [1.18-1.76]), enfermedad cerebrovascular (HR 1.88 [1.52-2.34]) y de muerte por cualquier causa (HR 1.30 [1.11-1.52])¹⁵. En un estudio previo publicado en 2012 en el que se incluyeron 18036 pacientes con HTA (2521 con HTA resistente), encontraron en un seguimiento de 3,8 años que la HTA resistente se asociaba a un incremento de riesgo de sufrir el endpoint compuesto primario (que incluía los eventos cardiovasculares, enfermedad renal y muerte) comparado con los pacientes sin HTA resistente (HR 1.47 [1.33-1.62])¹⁶.

En pacientes con ERC, hay pocos estudios que evalúen el riesgo cardiovascular a largo plazo de los pacientes con HTA resistente, pero los datos que hay señalan un elevado riesgo frente a los pacientes con HTA controlada. Nicola y cols estudiaron a 436 pacientes con ERC y encontraron que el 22,9% que tenían HTA resistente, tenía un riesgo más elevado de eventos cardiovasculares fatales y no fatales (HR 1.98 [1.14-3.43]) y de enfermedad renal terminal o muerte (2.66 [1.62-4.37]), cuando los comparaban con los pacientes con ERC y PA controlada¹⁷. La propia ERC se ha identificado como factor de riesgo cardiovascular en un estudio en el que analizaron 531 pacientes con HTA resistente, seguidos durante 4,9 años. El

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

HR ajustado para eventos fatales y no fatales fue 4,27 (95% CI 1,79-10,20), mortalidad de cualquier causa 4,37 (95% CI 1,58-12,20) y mortalidad cardiovascular 4,95 (95% CI 1,39-17,54) por cada descenso de 10 ml/min del FGe¹⁸.

Los pacientes con ERC tienen un pronóstico cardiovascular muy desfavorable, por lo que medidas terapéuticas encaminadas a mejorar el control de las cifras de PA deberían aportar importantes beneficios en la morbi-mortalidad, aunque no hay apenas estudios en la actualidad realizados en pacientes con HTA resistente y ERC que demuestren la reducción del riesgo cardiovascular con el control tensional. La mayoría de las evidencias que existen se han extrapolado de los grandes estudios realizados en población hipertensa en los que el control de la PA se ha asociado con una disminución en la lesión del órgano diana y del riesgo cardiovascular¹⁹.

1.4- Fisiopatología de la HTA resistente

Aunque en la fisiopatología de la HTA resistente participan diversos mecanismos, tanto endocrinológicos, metabólicos, neurológicos y cardiovasculares hay que destacar el papel de la enfermedad renal como causa fundamental de resistencia al tratamiento antihipertensivo. El estudio de estos factores implicados en la hipertensión resistente es necesario para la toma de decisiones terapéuticas que permitan mejorar el control de la PA y el pronóstico de la enfermedad.

1.4.1- Aspectos neurohormonales

Las causas neurohormonales son frecuentes en los pacientes con HTA resistente, aunque la prevalencia exacta de muchas de ellas se desconoce en la actualidad. Las principales se recogen en la tabla 2

Tabla 2: Factores neurohormonales implicados en la HTA resistente

Activación del sistema renina-angiotensina Hipertensión renovascular Tumor secretor de renina
Exceso actividad mineralocorticoide Hiperaldosteronismo primario Aparente exceso de mineralocorticoides
Exceso actividad glucocorticoide Síndrome de Cushing
Exceso actividad de las catecolaminas Feocromocitoma
Otros factores Apnea obstructiva del sueño

1.4.1.1- Activación sistema renina-angiotensina

La hipertensión renovascular debida a una estenosis significativa de la arteria renal, es una causa frecuente de HTA resistente. Se estima que la estenosis de una o de ambas arterias renales afecta al 0,5% de la población general en Estados Unidos. Pero esta prevalencia aumenta en poblaciones de riesgo como pacientes con HTA resistente o sometidos a angiografía cardiaca por sospecha de enfermedad coronaria, en los que alcanza una prevalencia de >20%²⁰. Se estima que afecta entorno al 7% de los pacientes hipertensos > 65 años²¹ y al 5,5% de los pacientes con ERC.

Sin embargo, para que se produzca hipertensión renovascular la estenosis de la arteria renal debe de ser significativa (>70%). La obstrucción significativa de una o de las dos arterias renales disminuye la presión de perfusión renal, lo que estimula la secreción de renina, activación del SRAA y la elevación de las cifras de PA. En más del 90% de los pacientes la estenosis es debida a aterosclerosis. Las placas de aterosclerosis afectan de forma difusa al eje aorto-iliaco y suelen producir la estenosis a nivel del origen de la arteria renal. Este tipo de afectación es más frecuente en pacientes ancianos, varones, con otros factores de riesgo cardiovascular y con aterosclerosis a otros niveles, como a nivel coronario o cerebrovascular. En el 10% restante la estenosis es por displasia fibromuscular, que es más frecuente en mujeres jóvenes.

El diagnóstico se realiza con técnicas de imagen que demuestren la estenosis. Para hacer el screening se suele utilizar la ecografía-doppler, que no es invasiva, no produce radiación, pero tiene la limitación de que es una técnica observador dependiente. La resonancia magnética y la tomografía tienen una mayor sensibilidad y especificidad para detectar la estenosis. Aunque la prueba gold estándar es la arteriografía de arterias renales, que es invasiva pero permite realizar revascularización, cuando está indicado, en el mismo procedimiento.

En la estenosis arterioesclerosa de la arteria renal, el tratamiento no está claro. El estudio CORAL²² (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions Trial) publicado en 2014 en el que se incluyeron más

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

de 900 pacientes con estenosis significativa de la arteria renal a los que se randomizó a recibir tratamiento médico solo o tratamiento médico más revascularización, a revascularización renal no ofreció un beneficio significativo frente al tratamiento médico en prevenir la progresión de la ERC ni en evitar el tratamiento sustitutivo renal, ni tampoco en la prevención de eventos cardiovasculares ni en la mortalidad cardiovascular. A partir de los resultados de este estudio han cambiado las indicaciones de revascularización en casos de estenosis de arteria renal. Actualmente se recomienda realizar revascularización en casos de estenosis significativa (>70%) de la arteria renal cuando se asocia deterioro progresivo y rápido de la función renal sin otra causa, HTA que no se controla con antihipertensivos, historia de edema súbito pulmonar, en pacientes monorrenos, estenosis bilateral de las arterias renales, casos de displasia fibromuscular o en estenosis significativa de la arteria del trasplante renal.

1.4.1.2- Exceso actividad mineralocorticoide

El hiperaldosteronismo primario se caracteriza por una hipersecreción autónoma de aldosterona a nivel de las glándulas adrenales. Puede ser debido a la presencia de un adenoma suprarrenal, múltiples microadenomas uni o bilaterales, hiperplasia suprarrenal, aunque hay casos donde no se identifica la lesión en las pruebas de imagen por lo que se consideran idiopáticos.

Es la causa endocrinológica más frecuente de HTA resistente. En el estudio PAPY²³, en el que se incluyeron 1125 pacientes con HTA, la prevalencia del hiperaldosteronismo primario fue de 11.2%. En otro estudio realizado en 1616 pacientes con HTA resistente el screening inicial realizado con el índice aldosterona/renina de hiperaldosteronismo primario fue positivo en 20,9% y se confirmó posteriormente el diagnóstico en 11,3%²⁴. En este estudio solo el 45,6% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario tenía niveles bajos de potasio en el momento del diagnóstico, por lo que este parámetro es una manifestación en muchos casos tardía y no constante,

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

aunque cuando aparece puede orientar al diagnóstico. Los niveles de potasio en sangre se correlacionan de una forma directa con la ingesta de sodio. Por lo que estos pacientes, que generalmente mantienen una dieta hiposódica, pueden no tener hipopotasemia.

El screening inicial de la enfermedad se hace mediante el cociente aldosterona/renina plasmática > 20 . Para su determinación se recomienda retirar los fármacos antihipertensivos que puedan influir en las determinaciones hormonales. En los pacientes con hipertensión resistente en los que no se puede suspender la medicación la Sociedad Americana de Endocrinología²⁵ sugiere que un índice aldosterona/renina > 30 es sugestivo de hiperaldosteronismo primario, con un elevado poder predictivo negativo. La confirmación diagnóstica debe hacerse con una prueba de imagen que demuestre la lesión hipersecretora. Aunque cada vez se realiza menos por su complejidad técnica, el cateterismo de venas suprarrenales puede servir para demostrar una lesión hipersecretora unilateral

El tratamiento de elección cuando se demuestra esta lesión en una prueba de imagen es la adrenalectomía laparoscópica. En pacientes que no pueden ser sometidos a cirugía el tratamiento médico de elección son los antagonistas de receptor de la aldosterona.

1.4.1.3- Exceso actividad glucocorticoide

El síndrome de Cushing tanto endógeno, como más frecuentemente iatrogénico, es una causa aunque poco frecuente de HTA resistente. El 70-90% de los pacientes con Síndrome de Cushing tienen HTA y entorno a un 17% HTA resistente, asociada a una estimulación del receptor de mineralocorticoides no selectivo por el cortisol²⁶. Estos pacientes tienen un elevado riesgo cardiovascular ya que suelen tener asociados otros factores de riesgo cardiovascular como DM, Síndrome metabólico, obesidad, SAOS o dislipemia. El tratamiento antihipertensivo más eficaz son los antagonistas del receptor mineralocorticoide (espironolactona o eplerrenona).

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.4.1.4- Exceso actividad de las catecolaminas

Los feocromocitomas, tumores secretores de catecolaminas, son una causa poco frecuente de HTA resistente. Aunque su prevalencia exacta no se conoce, oscila según las series entre 0,1-0,6% de los pacientes con HTA²⁷. La presentación clínica es muy variable, aunque el 95% de los pacientes tiene HTA. En el 50% esta HTA es de difícil control, con una importante variabilidad que depende de la secreción de norepinefrina por el tumor²⁸. La HTA asociada a cefalea, palpitaciones, sudoración y episodios de enrojecimiento facial, nos debe hacer pensar en la existencia de un feocromocitoma. El screening inicial debe realizarse con la determinación de catecolaminas en plasma u orina y el diagnóstico se confirma con la localización del tumor en una prueba de imagen.

1.4.2- Alteraciones metabólicas

Existe una fuerte asociación entre la obesidad y la HTA, de hecho esta relación tan estrecha ha hecho que la HTA sea uno de los factores considerados en la definición del síndrome metabólico (Tabla 4).

Tabla 3: Definiciones del síndrome metabólico

<i>International Diabetes Federation</i>
<p>Obesidad central y dos de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Triglicéridos > 150 mg/dl o tratamiento específico para la hipertrigliceridemia - HDL-colesterol < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres - PAS > 130 mmHg o PAD > 85 mmHg o tratamiento antihipertensivo - Glucosa en ayunas > 100 mg/dl o diagnóstico de DM tipo2
<i>World Health Organization</i>
<p>Diagnóstico de DM tipo 2, intolerancia a la glucosa o insulino-resistencia y 2 de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PA > 140/90 mmHg - Dislipemia definida como triglicéridos > 150 mg/dl, HDL- colesterol <35 mg/dl en hombres y < 39 mg/dl en mujeres - Obesidad central - Microalbuminuria, índice albumina/creatina > 30 mg/g
<i>US National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III</i>
<p>Cumplir 3 de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obesidad central, circunferencia abdominal > 102 cm en hombres y >88 cm en mujeres - Triglicéridos > 150 mg/dl - HDL- colesterol < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres - PA > 130/85 mmHg - Glucosa en ayunas > 110 mg/dl

La obesidad es frecuente en pacientes con HTA resistente y existe una correlación directa entre el Índice de masa corporal (IMC) y la PA. Por cada 10% que se incrementa el peso corporal se produce un incremento de 6,5 mmHg de PAS y también se produce un aumento progresivo en el número de fármacos antihipertensivos prescritos²⁹. En el estudio ALLHAT, los pacientes obesos alcanzaron con menos frecuencia el objetivo de PA que los no obesos, a pesar de que recibían un mayor número de fármacos antihipertensivos³⁰.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

Los principales mecanismos por los que la obesidad produce un incremento de la PA y favorece su difícil control son:

- Incremento del tejido adiposo: El tejido adiposo, sobre todo el de predominio visceral produce factores que afectan a la función vascular, tales como la angiotensina II y la endotelina I que producen vasoconstricción directa; la renina que cataliza la conversión de angiotensinógeno en angiotensina; y los ácidos grasos no esterificados que producen óxido nítrico y disfunción a nivel vascular³¹. Además, hay infiltración de macrófagos en el tejido adiposo que liberan una serie de citoquinas proinflamatorias como la interleukina 6 y TNF-alfa capaces de provocar disfunción vascular y aterosclerosis³².

- Incremento de la resistencia a la insulina: La obesidad con el incremento de tejido adiposo visceral, aumenta la resistencia a la insulina. Este estado de insulino-resistencia está asociado a la producción de especies reactivas de oxígeno asociadas a disfunción vascular e HTA³³.

- Dislipemia: La hipercolesterolemia se ha asociado con la disfunción endotelial tanto a nivel del sistema vascular, coronario, como renal. Hay una correlación inversa entre los niveles de LDL-colesterol y triglicéridos y los factores vasodilatadores endoteliales³⁴. Por ello se pensó que el tratamiento con estatinas podría ayudar al control de la PA, pero esto no se ha podido demostrar en los grandes estudios como el ASCOT (AngloScandinavian cardiac Outcomes Trial), en el que el tratamiento con atorvastatina no modificaba las cifras de PA³⁵.

- Activación del sistema nervioso simpático: La obesidad y la resistencia a la insulina, se asocian con una activación del sistema nervioso simpático y con incremento de las cifras de PA. Tratamientos antihipertensivos con acción sobre el sistema nervioso simpático como la moxonidina, además de

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

mejorar la PA son capaces de mejorar la sensibilidad a la insulina³⁶. Del mismo modo el tratamiento con ablación simpática renal con catéter de radiofrecuencia, a pesar de que en la actualidad está en discusión su efecto en el control de la PA, ha demostrado mejorar la resistencia a la insulina³⁷.

- Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona: En pacientes con incremento del IMC se activa el SRAA por la propia compresión de los riñones por la grasa abdominal y se produce la activación del sistema por citoquinas liberadas por los adipocitos. En pacientes obesos se ha demostrado que tienen niveles elevados de aldosterona que son fundamentales en el desarrollo de la HTA resistente, debido a la secreción por los adipocitos de sustancias capaces de estimular de forma independiente la secreción de angiotensina II³⁸. La retención de sodio que se produce en los pacientes obesos, es otro factor determinante en la subida de las cifras de PA.

1.4.3- Alteraciones cardíacas y vasculares

La HTA resistente se asocia con mayor lesión de órgano diana, fundamentalmente corazón, riñón y vasos. Esta relación es bidireccional, el peor control de la PA se asocia con más lesión orgánica y estas lesiones ocasionan un difícil control de la PA.

Las lesiones cardiovasculares principales asociadas a la HTA resistente son:

- Daño cardíaco: La lesión más frecuente asociada a la HTA resistente es la HVI. En una revisión de Cuspidi y cols³⁹ en la que se incluyeron 11 estudios con 3325 pacientes hipertensos, la prevalencia de HVI oscilaba entre 55-75% de los pacientes con criterios de HTA resistente. El tratamiento y adecuado control de la PA en estos pacientes es capaz de disminuir la masa del VI, como se demostró en el trabajo de Gaddam y cols⁴⁰ en el que el tratamiento con espironolactona en pacientes con HTA refractaria fue capaz de reducir a los 3 meses la masa y el volumen del VI medido por RMN.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

- Daño macrovascular: La HTA resistente altera estructuralmente los grandes vasos, como las arterias carótidas aumentando el grosor de su pared, disminuyendo su distensibilidad y empeorando la aterosclerosis. En el trabajo de Castelpoggi y cols⁴¹ se estudiaron 600 pacientes con HTA resistente y observaron que el 28% tenían una presión de pulso >12 mmHg. Estos pacientes con aumento de la velocidad de pulso tenían más edad y más factores de riesgo cardiovascular.

- Daño microvascular: La lesión de los pequeños vasos es uno de los daños más precoces y prevalentes asociados a la HTA resistente. La evaluación de los vasos de la retina es el método más representativo para analizar la microcirculación. Cuspidi y cols⁴² observaron una elevada prevalencia de retinopatía hipertensiva en pacientes con HTA resistente que afectaba a más de la mitad de los pacientes estudiados. Estas lesiones en la retina se correlacionan con la estructura de los vasos cerebrales.

1.4.4- HTA resistente en la ERC

La ERC es el factor más frecuente y relevante asociado a la resistencia al tratamiento antihipertensivo.

La fisiopatología de la HTA resistente asociada a la ERC es compleja y multifactorial. Tradicionalmente se ha asociado la resistencia al tratamiento de estos pacientes a una sobrecarga de volumen (HTA volumen dependiente) y a una activación excesiva del sistema renina-angiotensina (HTA renina dependiente). Esto hizo que la base del tratamiento de la HTA en estos pacientes fuera encaminada a reducir la sobrecarga de volumen con diuréticos y a bloquear el sistema renina-angiotensina. En los últimos años se han descrito nuevos mecanismos emergentes implicados, como el incremento en la actividad del sistema nervioso simpático, aumento en la producción de endotelina, la disfunción endotelial, cambios estructurales

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

en las arterias, la apnea obstructiva del sueño y determinados tratamientos utilizados en pacientes con ERC (ciclosporina, eritropoyetina, corticoides, etc.)⁴³. Estos nuevos mecanismos implicados están estableciendo nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de la HTA en pacientes con ERC. (Tabla 2).

Tabla 4: Factores asociados en la fisiopatología de la HTA y la ERC

Factores tradicionales Retención de sodio y sobrecarga de volumen Activación del sistema renina-angiotensina
Factores emergentes Activación del sistema nervioso simpático Apnea obstructiva del sueño Aumento en la producción de endotelina Disfunción endotelial Estrés oxidativo Cambios estructurales arteriales Obesidad y síndrome metabólico
Factores iatrogénicos Eritropoyetina Anticalcineurínicos Corticoides Antiinflamatorios no esteroideos

1.4.4.1- Efecto del sodio y la sobrecarga de volumen

El riñón es el órgano principal que regula el volumen sanguíneo mediante la retención de sodio y agua. La pérdida de nefronas que se produce en la ERC incrementa la perfusión de las nefronas restantes, lo que aumenta la presión glomerular. Esto conlleva un incremento de la reabsorción tubular

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

de sodio y un incremento del volumen plasmático lo que contribuye al desarrollo de HTA resistente.

La ingesta excesiva de sodio y la expansión de volumen contribuyen de forma importante al desarrollo de HTA arterial en pacientes con ERC. La sobrecarga de volumen, en muchos casos subclínica, afecta a más del 20% de los hipertensos con ERC⁴⁴. Se han detectado niveles más elevados de péptido natriurético atrial y cerebral en pacientes con HTA resistente, tanto con ERC como sin ERC, lo que sugiere expansión de volumen⁴⁵. En los pacientes con ERC terminal en hemodiálisis y diálisis peritoneal en los que la expansión del volumen extracelular es el principal mecanismo etiopatogénico de la hipertensión, se utiliza la bioimpedancia (técnica basada en el principio de la impedancia y que se ha demostrado fiable para medir la composición corporal) para evaluar el estado de hidratación y ajustar el peso seco mediante la ultrafiltración en diálisis para mejorar el control de la PA^{46 47}. En estos pacientes el ajuste del peso seco corrigiendo la sobrehidratación, es necesario para conseguir el control de la PA.

Las dietas ricas en sal aumentan la resistencia al tratamiento antihipertensivo y diversos estudios sostienen que disminuir la ingesta de sal se asocia con un mejor control de las cifras de PA. El estudio de Pimienta y cols⁴⁸ examinaron el efecto de la restricción de sal en el control de PA medida por MAPA en 12 pacientes con HTA resistente. Se realizó un estudio randomizado y cruzado en el que se sometió a los pacientes 7 días a una dieta baja en sal (50 mmol de sodio/24 horas) y posteriormente tras 2 semanas de lavado a una dieta rica en sal (250 mmol de sodio/24 horas x 7 días). Observaron que la dieta baja comparada con la dieta alta en sal disminuía las cifras de PA sistólica y diastólica 22,7 mmHg y 9,1 mmHg, respectivamente. En otro estudio realizado en pacientes con ERC⁴⁹ observaron resultados similares. Cuando se sometía a los pacientes a una dieta baja en sal, disminuía la PAS (9,7 mmHg), la PAD (3,9 mmHg), el volumen extracelular y las necesidades de medicación antihipertensiva. Por todo ello las guías KDIGO publicadas en 2012 para el manejo de la HTA en pacientes con ERC⁵⁰ (KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease) recomiendan una ingesta de sodio < 2,4 g/día (<6 g de sal común al día) y señalan que la mejor manera

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

para monitorizar la ingesta de sal de los pacientes es determinando la excreción de sodio en orina de 24 horas, lo que es útil no solo en el diagnóstico inicial sino también en el seguimiento de los pacientes con HTA resistente.

Por todo ello, en estos pacientes con ERC e HTA resistente una clave del tratamiento antihipertensivo, es optimizar el tratamiento diurético.

El tratamiento diurético más frecuentemente empleado en pacientes con HTA es la hidroclorotiazida, sobre todo en pacientes con FGe > 30 ml/min. Una alternativa diurética puede ser el uso de la clortalidona, que ha demostrado en algunos estudios ser más potente que la hidroclorotiazida. Ernst y cols⁵¹ realizaron un estudio randomizado y cruzado en el que se sometió a pacientes hipertensos no tratados a recibir de forma secuencial tratamiento con clortalidona 25 mg/día e hidroclorotiazida 50 mg/día. Observaron que la clortalidona bajaba más la PAS que la hidroclorotiazida ($-12,4 \pm 1,8$ versus $-7,4 \pm 1,7$ mmHg), con lo que los autores concluyen que la clortalidona puede ser el diurético tiazídico de elección en pacientes hipertensos no controlados.

En pacientes con FG < 30 ml/min los diuréticos de elección son los diuréticos de asa, como recomiendan las guías NICE⁵² y las KDIGO⁵³ aunque hay estudios que demuestran que las tiazidas mantienen su efecto natriurético y antihipertensivo en pacientes con ERC estadios IV y V^{54 55}. En pacientes con ERC avanzada o albuminuria importante suelen ser necesarias dosis elevadas de diuréticos de asa y en muchos de estos pacientes mecanismos contrarreguladores bloquean el efecto natriurético a largo plazo, por lo que acaban perdiendo su efecto. Para evitar este fenómeno se ha introducido el concepto de “bloqueo secuencial del túbulo”, utilizando de forma conjunta varios tipos de diuréticos, como por ejemplo una tiazida, un diurético del asa y uno ahorrador de potasio. Este bloqueo secuencial está especialmente indicado en pacientes con HTA resistente o sobrecarga importante de volumen (como en el fallo cardíaco o en el síndrome nefrótico). Bobrie y cols⁵⁶ demostraron la eficacia del bloqueo secuencial en el tratamiento de la HTA resistente. Realizaron un estudio randomizado en 167 pacientes con HTA resistente no controlada previamente tratados con irbesartán 300 mg/día, amlodipino 5 mg/día e hidroclorotiazida 12,5

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

mg/día. A un grupo de pacientes se les randomizó a recibir bloqueo diurético secuencial con espironolactona 25 mg/día, seguido de furosemida 40 mg/día y amiloride 5 mg/día y al otro grupo de pacientes bloqueo secuencial del sistema renina- angiotensina con ramipril 5 mg/día, que se incrementaba a 10 mg/día seguido de bisoprolol 5 o 10 mg/día si no se controlaba la PA. A las 12 semanas de seguimiento el grupo de pacientes sometidos al bloqueo diurético secuencial redujeron más la PA (10/4 mmHg).

1.4.4.2- Activación del sistema renina- angiotensina

El riñón regula el tono vascular y la PA mediante la secreción de hormonas vasoactivas como la renina. En situaciones de hipoperfusión renal se produce un importante incremento en la producción de renina para intentar restablecer el flujo renal. Este aumento de renina activa la angiotensina II, produciendo un aumento de la reabsorción de sodio, vasoconstricción y activación del sistema nervioso simpático, lo que conlleva la subida de las cifras de PA. Por ello el otro pilar del tratamiento de la HTA resistente junto con los diuréticos, son los bloqueantes del sistema renina-angiotensina (BSRA).

Estos fármacos han demostrado, además de su eficacia antihipertensiva, disminuir los eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos, disminuir la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y reducir los eventos renales y la proteinuria en pacientes con ERC. El estudio LIFE⁵⁷ demostró que el tratamiento antihipertensivo con un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARAII) (losartán) frente a un B-bloqueante (atenolol) era capaz de disminuir los eventos cardiovasculares y la mortalidad. En el estudio RENAAL⁵⁸ publicado en 2001, se demostró que el tratamiento con losartán mejoraba el pronóstico renal y los eventos cardiovasculares cuando se utilizaba como tratamiento antihipertensivo en pacientes DM tipo II y nefropatía. Por ello se recomienda en el tratamiento de la HTA resistente los regímenes que incluyan un BSRA. El estudio ASCOT⁵⁹

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

demostró la superioridad de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) con un calcio antagonista frente a la combinación de un diurético y un B-bloqueante.

La combinación de un IECA y un ARAII no ha demostrado importantes beneficios en el control de las cifras de PA, y sí un incremento de las complicaciones cardiovasculares y renales, como ocurrió en los estudios ONTARGET⁶⁰, ALTITUDE⁶¹ y The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes (VA NEPHRON-D) study⁶². Por ello las Guías NICE⁶³ y las Guías de Sociedad Europea de HTA5 no recomiendan el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina. Se recomienda utilizar un BSRA a dosis máxima y si no se consigue el control de la PA asociar fármacos con distintos mecanismos de acción.

1.4.4.3- Activación del sistema nervioso simpático

Los riñones contribuyen a la regulación del sistema nervioso simpático a través de los nervios aferentes. Hay numerosas evidencias tanto clínicas como experimentales sobre el papel del incremento en la actividad nerviosa simpática en fisiopatología de la HTA asociada a la ERC. Los riñones no son solo dispositivos de filtrado, son unos órganos altamente inervados, que a su vez son diana de la actividad nerviosa simpática y origen en la regulación de esta actividad.

El sistema nervioso simpático inerva los riñones por fibras eferentes que provienen de los troncos simpáticos lumbares y torácicos. Estas fibras eferentes inervan la vasculatura renal, los segmentos tubulares de la nefrona y el aparato yuxtaglomerular. La estimulación de estas fibras eferentes produce retención de sodio, disminuye el flujo renal y aumenta la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular. El sistema nervioso central se regula por las fibras aferentes mediante la estimulación de quimiorreceptores y barorreceptores:

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

- Los baroreceptores que aumentan su actividad en respuesta a los cambios en la perfusión renal y la presión intrarrenal.
- Los quimiorreceptores que se estimulan por los metabolitos que surgen en la isquemia y las toxinas urémicas.

Estos receptores a través de los nervios aferentes establecen conexión con los núcleos del sistema nervioso simpático central⁶⁴. (Figura 2)

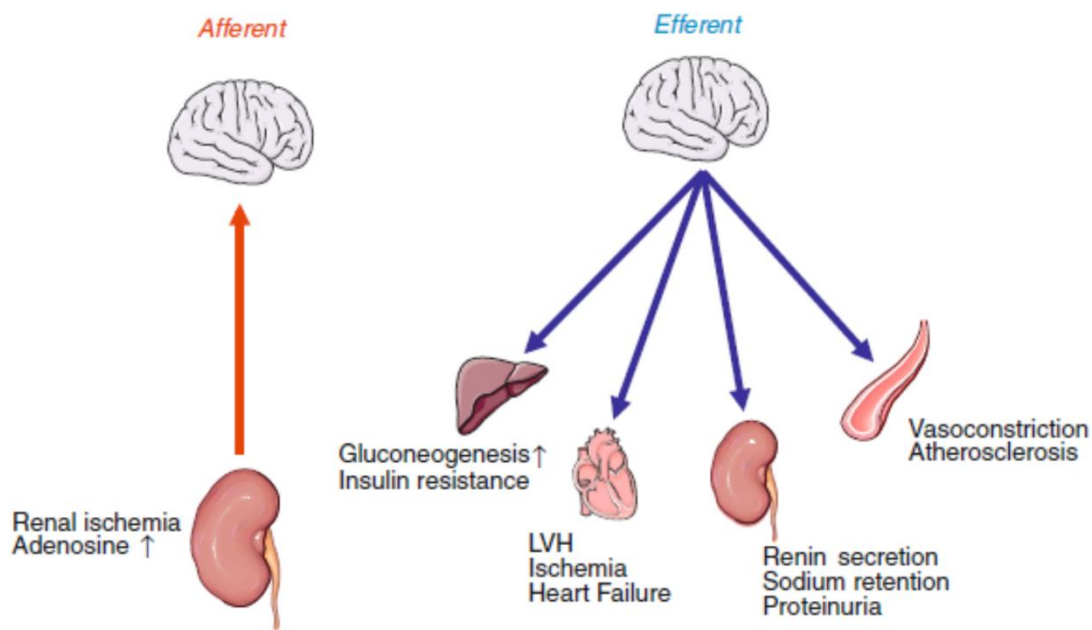


Figura 2: Inervación simpática renal.

En modelos animales, tanto la estimulación aguda como crónica de estos nervios aferentes por metabolitos isquémicos como la adenosina o toxinas como la urea, incrementa la actividad nerviosa del sistema simpático y la PA. Esto sugiere que el daño isquémico renal tanto macrovascular como microvascular, causa HTA mediante la activación de estos receptores. En estudio realizados en ratas⁶⁵ se observó que la secreción de noradrenalina por el núcleo posterior de hipotálamo era mayor en las ratas con ERC, 5/6 nefrectomizadas, que en los controles. Cuando se realizaba una rizotomía dorsal de T10 a L3 en estos animales, se prevenía la activación del sistema

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

nervioso simpático y el incremento de la PA. En estudios realizados en modelos animales de HTA neurogénica⁶⁶, en el que se inyectaba 50 ml de fenol en el polo inferior del riñón para causar un daño renal, se observaba un incremento permanente de la actividad simpática y de la PA en la rata, pero cuando se había realizado previamente una denervación renal no se objetivaba efecto del daño renal sobre las cifras de PA.

En estudios humanos también se ha observado esta relación entre la ERC, el incremento de la actividad simpática y la HTA. Converse y cols⁶⁷ observaron un incremento de la actividad nerviosa simpática muscular (MSNA) y de las resistencias vasculares en pacientes hipertensos con ERC. Sin embargo, en pacientes nefrectomizados encontraron una MSNA disminuida, y PA y resistencias vasculares más bajas, cuando lo comparaban con pacientes con riñones propios. En el estudio de Miyajima y cols⁶⁸ se objetivó una MSNA incrementada en los pacientes con HTA renovascular comparado con los pacientes con HTA esencial, y además esta actividad se reducía cuando se realizaba revascularización de las arterias renales mediante angioplastia, reduciéndose la PA.

Las evidencias que hay en estudios realizados en modelos animales y humanos soportan la hipótesis de que en la ERC se produce un incremento de la actividad simpática a nivel renal que se transmite hasta el sistema nervioso central activando regiones que controlan la PA mediante el sistema noradrenérgico que produce vasoconstricción, retención de sodio y elevación de la PA. Este incremento de la actividad simpática no solo aumenta la PA, sino que incrementa la progresión de la ERC y la morbi-mortalidad cardiovascular⁶⁹.

Los fármacos antihipertensivos antiadrenérgicos pueden ser de especial utilidad en pacientes con ERC por este motivo, así como los bloqueantes del sistema renina-angiotensina que también disminuyen la actividad simpática interfiriendo los efectos de la angiotensina II en la transmisión del sistema nervioso simpático central.

En base a estos datos, en los últimos años, se está utilizando la denervación simpática renal con catéter de radiofrecuencia para el tratamiento de la HTA resistente, pero los resultados de esta técnica están actualmente en

discusión como se comenta más adelante en el apartado 1.6.4.1.
Denervación simpática renal

1.4.4.4- Otros mecanismos

- Papel del endotelio vascular

El desbalance que se produce en los pacientes con ERC entre los factores endoteliales dilatadores y constrictores parece jugar un papel en el desarrollo de HTA y en el incremento del riesgo cardiovascular⁷⁰.

Vaziri y col⁷¹ objetivaron un descenso en la óxido nítrico sintetasa en ratas 5/6 nefrectomizadas y pusieron este hecho en relación con el aumento en las cifras de PA.

La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa. Su acción produce disfunción endotelial, vasoconstricción, aumento de la PA y progresión de la aterosclerosis. Se han observado niveles sanguíneos más elevados de ADMA en pacientes con ERC⁷², lo que se ha puesto en relación con la HTA y el aumento del riesgo cardiovascular de estos pacientes⁷³.

La endotelina 1 es un potente vasoconstrictor que se ha relacionado con el desarrollo y la progresión de la ERC⁷⁴. Su papel en la HTA asociada a la ERC es controvertido. Estudios iniciales realizados en pacientes con ERC mostraban niveles más elevados de endotelina 1 en estos pacientes⁷⁵ y el tratamiento con antagonistas del receptor de la endotelina A como el sitaxentan reducía la PA y la proteinuria.⁷⁶ Pero posteriormente, ensayos clínicos puestos en marcha con antagonistas de la endotelina 1, se han tenido que suspender por la aparición de importantes efectos secundarios, especialmente importante retención hidrosalina.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

-Cambios estructurales arteriales

La integridad y la elasticidad de las arterias son un factor determinante y muy conocido en el desarrollo de la HTA y el riesgo cardiovascular. El endurecimiento arterial se asocia con la edad avanzada, el hábito tabáquico, la DM y la ERC y es un factor de riesgo independiente cardiovascular⁷⁷. En pacientes con ERC se ha observado un envejecimiento arterial prematuro⁷⁸. El incremento del grosor aórtico, se asocia con el aumento de la PAS (que es la forma más frecuente de HTA en pacientes con disminución del FGe) y con el incremento de la onda de pulso, además de ser un potente predictor de mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC⁷⁹. En este grupo de enfermos se han objetivado cambios en las arterias que afectan su distensibilidad, como disfunción endotelial, hiperplasia de las células del músculo liso, calcificación de la media e incremento de la íntima con aumento de la matriz extracelular. Todos estos cambios contribuyen a la HTA en los pacientes con ERC y a su resistencia al tratamiento. Tratamientos con bloqueantes del sistema renina-angiotensina y estatinas disminuyen la producción de colágeno a nivel de la aorta y mejoran el endurecimiento arterial^{80 81}.

- Apnea obstructiva del sueño

La apnea del sueño es frecuente en pacientes con ERC y contribuye a la hipertensión, a la alteración del ritmo circadiano de la PA y a un incremento del riesgo cardiovascular⁸².

La presión arterial normalmente es más alta por la mañana y desciende a lo largo del día, alcanzando los niveles más bajos durante el sueño. Aproximadamente el 10-25% de los pacientes con HTA no presentan este patrón dipper nocturno. Este porcentaje se incrementa hasta >75% en pacientes con ERC⁸³ y se asocia con un peor pronóstico cardiovascular.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

Uno de los factores que se ha asociado con la falta de descenso nocturno de la PA es la apnea del sueño que ocurre entre el 21-47% de los pacientes hipertensos con ERC. La desaturación de O₂ que se produce durante el sueño, activa los quimiorreceptores y el sistema nervioso simpático y eleva la PA. El tratamiento con presión positiva de O₂ nocturna reduce la activación simpática y la PA⁸⁴. En un estudio realizado en pacientes con HTA resistente y SAOS el tratamiento con CPAP durante 2 meses se asoció a una reducción de la PAS diurna de 9,3 mm Hg y nocturna de 14,4 mm Hg y PAD de 7,8 mm Hg y 9,3 mm Hg respectivamente⁸⁵.

Otro factor factor relacionado con el incremento de PA en pacientes con SAOS es el incremento en los niveles de aldosterona. Existe una correlación directa entre los niveles de aldosterona y la severidad del SAOS⁸⁶. Este hecho está soportado por estudios prospectivos que demuestran una mejoría del SAOS tras el tratamiento durante 8 semanas con espironolactona⁸⁷.

1.4.5- Otros factores

1.4.5.1. Alcohol

La ingesta de alcohol elevada se asocia con un incremento de las cifras de PA. Se ha observado en un trabajo de Aguilera y col que cuando cesa el consumo de alcohol disminuyen las cifras de PAS 7,2 mmHg, la PAD 6,6 mmHg y la prevalencia de HTA desciende de un 42 a 12%⁸⁸.

1.4.5.2. Tratamientos farmacológicos

Existen diversos fármacos que pueden interferir en el control de las cifras de PA.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

Los que se utilizan de forma más frecuente son los analgésicos no narcóticos, tanto los antiinflamatorios no esteroideos, como los inhibidores selectivos de la COX-2. Según un metaanálisis estos fármacos incrementan de media la PA 5 mmHg y además interfieren en el efecto antihipertensivo de muchas medicaciones⁸⁹. Estos fármacos aumentan la PA por su efecto inhibidor sobre la producción renal de prostaglandinas, sobretudo la prostaglandina E2 y la I2 que producen retención de sodio y volumen. Pacientes ancianos, con ERC o diabetes son más vulnerables a este efecto.

Otros tratamientos pueden empeorar el control de la PA como compuestos simpaticomiméticos utilizados en descongestivos nasales y algunas pastillas adelgazantes, estimulantes anfetamínicos o anticonceptivos orales. Los glucocorticoides, sobre todo los de mayor efecto mineralocorticoide como la hidrocortisona, producen retención de líquidos y aumento de la PA. Otros fármacos frecuentemente utilizados en pacientes con ERC, como los anticalcineurínicos o la eritropoyetina, se han asociado también a peor control de la PA. Algunos fármacos antineoplásicos inhibidores de la angiogénesis, como los inhibidores de la tirosinasa y el anti-VEFG, se han asociado con HTA maligna⁹⁰

1.5- Diagnóstico de la HTA resistente

1.5.1- HTA resistente vs HTA pseudorresistente

Muchos pacientes que han sido diagnosticados de HTA resistente presentan realmente una pseudorresistencia. Descartar de forma adecuada esta pseudorresistencia va a evitar estudios innecesarios a los pacientes y posibles sobretratamientos.

Los principales factores que se han asociado a la pseudorresistencia son:

- Fallos en la técnica de medida de la PA: Una mala técnica de medida de la PA puede dar PA aparentemente más elevadas. Los dos fallos más comunes son utilizar un manguito pequeño y no dejar al paciente en reposo y en un lugar tranquilo unos minutos antes de la toma de la PA⁹¹. Un manguito pequeño puede sobreestimar la PAS entre 5-15 mmHg⁹². En pacientes con aterosclerosis severa puede existir pseudohipertensión, debido a la interferencia del endurecimiento arterial en la toma de la PA. En pacientes en los que la arteria radial continúe palpable tras inflar el manguito ocluyendo la arteria braquial debemos sospechar este fenómeno.

- Mala adherencia al tratamiento: Es la principal causa de falta de control de la PA. Estudios retrospectivos muestran que hasta el 40% de pacientes hipertensos abandonan la medicación antihipertensiva en el 1º año⁹³ y en el seguimiento a 5-10 años solo el 40% de los pacientes mantienen el tratamiento prescrito⁹⁴. La adherencia al tratamiento mejora mucho en pacientes que son valorados en centros especializados. En un análisis retrospectivo realizado en un centro especializado en HTA estimaron que solo el 16% de los pacientes que no alcanzaban el objetivo de PA era por una falta de adherencia al tratamiento⁹⁵. Las medidas que se pueden tomar

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

para mejorar el cumplimiento terapéutico son: simplificar los regímenes de tratamiento (utilizar combinaciones fijas y con larga vida media que disminuyen el número de pastillas y de tomas) y aumentar el número de visitas. Implicar al paciente con la automedida y control de la PA de forma ambulatoria ha demostrado mejorar la adherencia terapéutica⁹⁶.

En pacientes con ERC la adherencia al tratamiento suele ser todavía peor, ya que suelen ser pacientes polimedicados, presentan con más frecuencia efectos secundarios y son sometidos a cambios frecuentes en la medicación en base a sus comorbilidades o ingresos hospitalarios⁹⁷. Cuando se midió en orina fármacos antihipertensivos en pacientes con ERC, se observó que el 53% de los pacientes con HTA resistente no cumplía el tratamiento, el 70% cumplía parcialmente el tratamiento y el 30% restante no tomaba ninguna de las medicaciones antihipertensivas. La falta de cumplimiento no se asoció a ninguna de las clases terapéuticas en concreto⁹⁸.

- Efecto de la “bata blanca”: Se ha estimado que entre 20-30% de los pacientes están hipertensos en la medida de la PA realizada en la consulta, pero luego esto no se confirma cuando se realiza un registro ambulatorio de la PA. En un estudio realizado en 611 pacientes con PA > 140/90 mmHg en consulta, al realizar un registro ambulatorio de la PA, el 40 % de los pacientes en tratamiento con 2 fármacos antihipertensivos y el 30% de los pacientes con 3 fármacos tenían la PA bien controlada⁹⁹. En el registro Español, la prevalencia de pseudorresistencia al realizar la monitorización ambulatoria de la PA en pacientes con criterios de HTA resistente, es del 37,5%⁹. Estos pacientes presentan un riesgo cardiovascular más bajo y menos lesiones de órgano diana, cuando se comparan con los verdaderos hipertensos resistentes¹⁰⁰.

1.5.2. Evaluación del paciente con HTA resistente

La evaluación del paciente con HTA resistente debe de ir encaminada a la confirmación de la presencia de una verdadera resistencia, identificar

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

causas que puedan contribuir a la resistencia (incluyendo causas de HTA secundaria), e identificar lesiones de órgano diana (Figura 2).

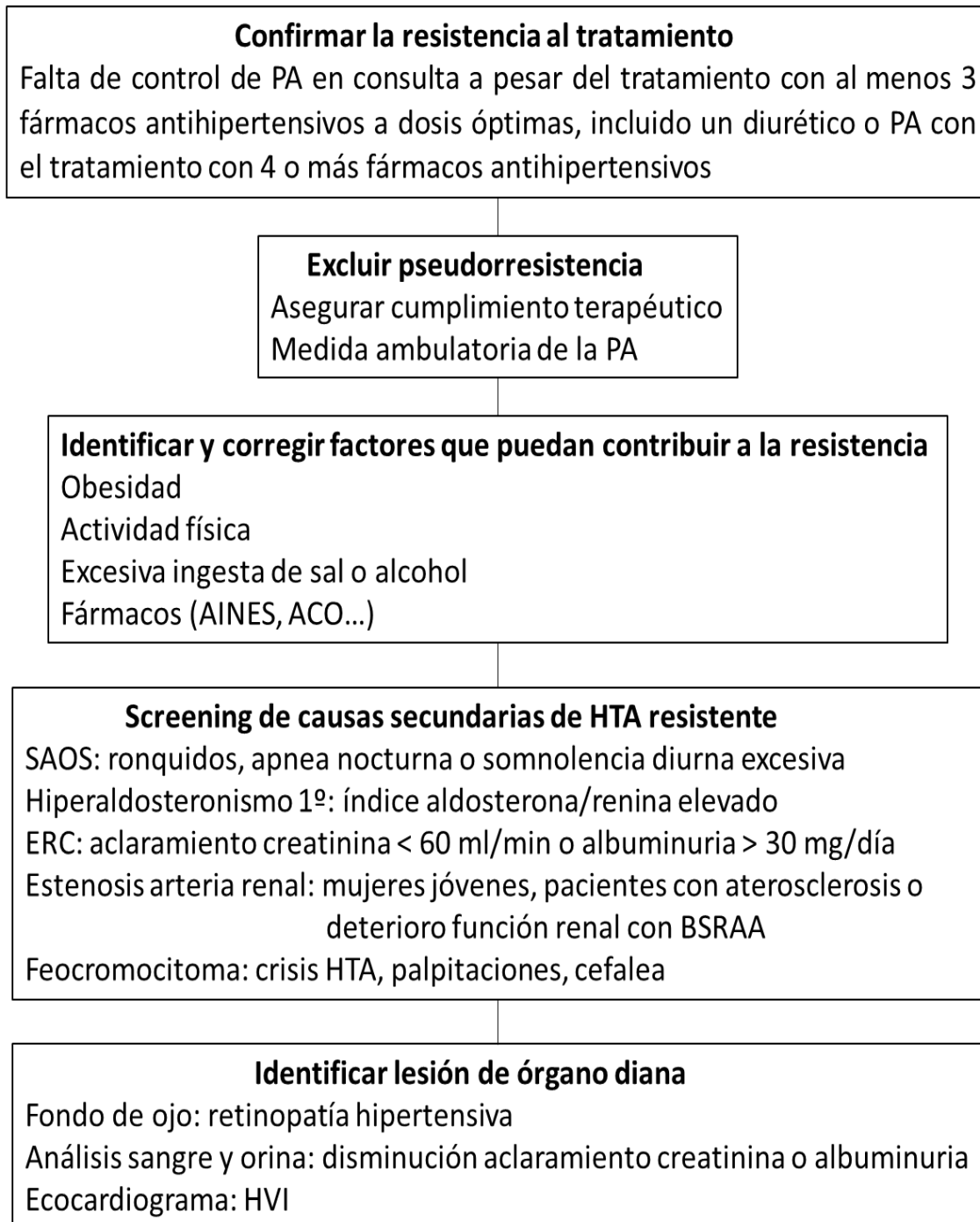


Figura 3: Algoritmo diagnóstico de los pacientes con HTA resistente

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

- Historia clínica: Lo primero es realizar una historia clínica en la que se recoja duración, severidad y evolución de la HTA; adherencia al tratamiento, respuesta a medicaciones antihipertensivas previas y posibles efectos secundarios y medicación actual; síntomas que nos puedan orientar a causas secundarias. Es muy importante intentar asegurar el cumplimiento terapéutico preguntando al paciente específicamente e investigando los factores que puedan limitar la adherencia (efectos secundarios, coste de la medicación, número de pastillas...) y también preguntar a los familiares, que pueden dar información más objetiva.

-Medida de la PA: Una buena técnica de medida de la PA es fundamental para el diagnóstico de HTA resistente. El paciente debe estar sentado, en un ambiente tranquilo 5 minutos antes de la toma de la PA. El manguito debe ser adecuado para la circunferencia de su brazo y se debe colocar el brazo a la altura del corazón. Se deben realizar mínimo 2 medidas con un intervalo de al menos 1 minuto y en ambos brazos. El brazo con PA más elevada es el que se debe utilizar para futuras medidas.

En pacientes con sospecha de efecto de la “bata blanca” o que se quiera confirmar el diagnóstico es necesario realizar una monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) 24 horas. Una media de PA >135/85 mm Hg en estos registros se considera elevada.

-Examen físico: Se debe realizar una exploración física completa que incluya la exploración de soplos carotídeos, abdominales o femorales y pulsos periféricos.

-Pruebas complementarias:

· Analítica: Bioquímica completa de sangre y de orina 24 horas con albuminuria e iones para cálculo de la función renal e ingesta de sodio y determinación de aldosterona y actividad de la renina. En pacientes con

sospecha de feocromocitoma, determinación de catecolaminas en plasma u orina.

- Fondo de ojo para estudio de retinopatía HTA
- Ecocardiograma para descartar datos de HVI
- Ecografía doppler renal o angioTAC para estudio de estenosis de arterias renales.

En todos los pacientes con HTA resistente se debe hacer un despistaje de causas secundarias de HTA según recomiendan las guías Europeas de la Sociedad HTA publicadas en 2013².

1.5.3. Evaluación del estado de volumen y sobrecarga de sodio

La sobrecarga de sodio y volumen son las principales causas de HTA resistente por lo que técnicas que nos ayuden a su valoración de forma precisa pueden ser de gran utilidad en la práctica clínica, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento y ajuste del tratamiento de estos pacientes. Hay que tener en cuenta que los signos clínicos de sobrecarga de volumen, como el edema en MMII, aparecen de forma tardía y con niveles de sobrehidratación importantes, por lo que métodos que detecten el exceso de volumen de forma precoz y más precisa pueden ser de mucha utilidad.

1.5.3.1. Bioimpedancia espectroscópica

La bioimpedancia espectroscópica es un método validado para medir la composición corporal¹⁰¹. Esta técnica se basa en el principio de la impedancia eléctrica, cuyo vector es la suma de la resistencia y la reactancia. Aunque en el pasado la bioimpedancia monofrecuencia (50 kHz) fue la forma más utilizada, la bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia (BIS) en la actualidad ha surgido como un método con

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

bases teóricas más desarrolladas y complejas con el objetivo de estimar con más precisión no sólo el agua corporal total sino también los diferentes compartimentos de distribución (intracelular y extracelular)¹⁰². Esta técnica se ha utilizado en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal para valorar el estado de hidratación-nutrición, ajustar el peso seco y controlar la PA¹⁰³¹⁰⁴¹⁰⁵. En pacientes no sometidos a terapia renal sustitutiva hay menos experiencia, aunque hay trabajos que demuestran que esta técnica es útil para valorar el estado de hidratación en pacientes con distintos estadios de ERC y que el estado de sobrehidratación que tienen muchos de estos pacientes se asocia con un peor control de la PA y con un incremento del riesgo cardiovascular¹⁰⁶. En pacientes con HTA resistente la valoración hemodinámica utilizando la bioimpedancia puede ayudar a mejorar el diagnóstico y el control de la PA mediante una optimización del tratamiento diurético¹⁰⁷, al permitirnos estimar de forma más precisa el grado de sobrehidratación de los pacientes. La sobrecarga de volumen es más importante en estadios más avanzados de ERC, pero pacientes con HTA resistente y estadios iniciales de ERC ya presentan sobrehidratación¹⁰⁸. Esta sobrecarga de volumen afecta más a pacientes con diabetes mellitus y proteinuria, y se ha asociado con una progresión más rápida de la ERC¹⁰⁹.

1.5.3.2. Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos (PN) son hormonas de naturaleza proteica liberadas principalmente por las células miocárdicas de los atrios y ventrículos en respuesta a una sobrecarga de volumen o al aumento de las presiones intracavitarias. Tienen propiedades diuréticas y vasodilatadoras. Se conocen hasta el momento cuatro: péptido natriurético auricular (PNA), péptido natriurético cerebral (PNB), péptido tipo C (PNC) sólo aislado en humanos y adrenomedulina (ADM). Los más utilizados en la práctica clínica son el PNA, el PNB y el fragmento n-terminal de PNB (NT-proBNP). En pacientes con ERC la elevación de estos péptidos se ha asociado con sobrecarga de volumen, peor control de la PA¹¹⁰ y con una mayor mortalidad cardiovascular¹¹¹. Hay que tener en cuenta a la hora de

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

interpretar sus valores, que estos péptidos aumentan en la enfermedad cardiovascular y se acumulan en pacientes con ERC¹¹².

1.5.3.3. Ecocardiograma y diámetro de la cava inferior

El diámetro de la cava inferior mediante ecografía se ha utilizado para valorar el volumen intravascular en pacientes con ERC¹¹³. Pero esta técnica tiene muchas limitaciones: la variabilidad interpaciente e interoperador, la presencia de disfunción diastólica o insuficiencia cardíaca derecha, limitan sus resultados. Además, no valora la hidratación tisular, solo el volumen intravascular.

1.5.3.4. Métodos isotópicos

Son métodos basados en la dilución de radionucleótidos. Se basan en que conociendo la cantidad de agua marcada con Deuterio o Tritio (isótopos del Hidrógeno) que se suministra a un sujeto y midiendo su dilución en el agua corporal, se puede estimar la cantidad total de agua en el organismo. Aceptando que la masa libre de grasa contiene un 73% de agua, puede calcularse ésta, y con posterioridad la masa grasa por sustracción del peso total. A pesar de ser un método fácil de realizar y que no utiliza radiación, es un estudio que requiere tiempo y es de alto costo. Esto lo hace poco aplicable en la práctica clínica. Aunque como es el método de referencia para la estimación del agua corporal, puede ser usado para confirmar los datos obtenidos por métodos más sencillos¹¹⁴.

1.5.3.5. Niveles de aldosterona

El hiperaldosteronismo primario es una causa frecuente de HTA resistente, su prevalencia está entorno al 20%, pero más del 30% de los pacientes con

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

HTA resistente tienen niveles elevados de aldosterona, aunque no cumplan criterios de hiperaldosteronismo primario¹¹⁵. Estos niveles elevados de aldosterona se asocian con un aumento del volumen intravascular y contribuyen a la resistencia al tratamiento antihipertensivo¹¹⁶.

1.5.3.6. Valoración del sodio urinario

La valoración del sodio urinario en orina recogida 24 horas es útil para estimar la ingesta de sal. La mayoría de los pacientes con ERC tienen HTA sal-sensible. Una ingesta elevada de sodio se asocia con sobrecarga de volumen e HTA con resistencia al tratamiento y una reducción en la ingesta de sal se asocia con disminución del volumen extracelular, de la PA y de la proteinuria en pacientes con ERC, en solo 2 semanas¹¹⁷.

1.6- Tratamiento de la HTA resistente

1.6.1. Medidas no farmacológicas

- Pérdida de peso: No hay estudios realizados específicamente en pacientes con HTA resistente sobre el efecto de la pérdida de peso en el control de la PA, pero en población hipertensa se ha demostrado un claro beneficio de la reducción del peso en el descenso de la PA y del número de fármacos antihipertensivos prescritos. En una revisión se demostró que la pérdida de 10 kg de peso se asociaba a una disminución de la PAS de 6 mm hg y PAD de 4,6 mm Hg, con una disminución del tratamiento antihipertensivo¹¹⁸.

- Actividad física: Pequeños estudios realizados en población con HTA resistente han demostrado que la realización regular durante 16 semanas de ejercicio aeróbico (bicicleta 3 veces por semana) disminuía la PAS 7 mm Hg y la PAD 5 mm Hg¹¹⁹.

- Restricción de sal y alcohol: El beneficio de realizar una dieta baja en sal (ingesta < 100 mEq de sodio al día), ha sido ampliamente demostrado en los pacientes con HTA.

La disminución o cese de la ingesta de alcohol también mejora el control de la PA⁸⁸.

- Eliminar o reducir si es posible los fármacos que interfieran en el control de la PA, como los AINES, drogas como cocaína, anticalcineurínicos, eritropoyetina...etc

1.6.2. Tratamiento de las causas secundarias

El tratamiento de las causas secundarias (estenosis arteria renal, feocromocitoma, apnea obstructiva del sueño, hiperaldosteronismo 1º...) es específico para cada enfermedad y se describe en cada entidad en el apartado 1.4 Fisiopatología de la HTA resistente.

1.6.3. Tratamiento farmacológico

1.6.3.1. Intensificación tratamiento diurético

Una de las causas más importantes y frecuentes de HTA resistente, sobre todo en pacientes con ERC, es la expansión del volumen intravascular que no se corrige en muchos pacientes por una mala adecuación del tratamiento diurético. Un hecho constante que se ha observado en pacientes con resistencia al tratamiento antihipertensivo remitidos a centros especializados, es la sobrecarga de volumen, como en el estudio realizado en la Clínica Mayo en el que vieron que esta sobrecarga de volumen era frecuente cuando medían a los pacientes hipertensos resistentes, el volumen intravascular, las resistencias vasculares y el gasto cardíaco¹²⁰. Muchas veces esta expansión de volumen es difícil de valorar clínicamente ya que no se asocia a la presencia de edemas, y solo se manifiesta como un ascenso en las cifras de PA y en una resistencia al tratamiento incluso en pacientes que ya reciben tratamiento diurético, pero en dosis insuficiente.

La expansión de volumen, a pesar de que es uno de los principales mecanismos de HTA en pacientes renales, no se mide de forma específica y rutinaria en pacientes con HTA resistente y ERC.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

En varios trabajos se ha demostrado que la intensificación del tratamiento diurético mejora el control de la cifras de PA y es uno de los pilares fundamentales del tratamiento del pacientes con HTA resistente.

El uso de diuréticos tiazídicos de larga vida media ha demostrado mejor control de las cifras de PA, como en el trabajo de Ernst y cols en el que el tratamiento con clortalidona comparado con la hidroclorotiazida, de vida media más corta, reducía más la PA⁵¹. El uso de diuréticos potentes como los diuréticos del asa también ha mostrado mejoría de las cifras de PA, como en un estudio realizado en ancianos, en el que el tratamiento con furosemida mejoró de forma notable el control de la PA, previamente mal controlados, en tratamiento con varios fármacos antihipertensivos¹²¹.

En pacientes con ERC, a pesar de que la sobrecarga de volumen es una de las causas principales de resistencia al tratamiento antihipertensivo, hay pocos datos sobre la eficacia de la intensificación diurética en el control de la PA en pacientes con ERC.

1.6.3.2. Terapia antihipertensiva combinada

Existen numerosas combinaciones de fármacos antihipertensivos que han resultado eficaces.

Las más potentes y mejor toleradas son las combinaciones que utilizan un BSRAA (IECA o ARA II), un calcioantagonista y un diurético tiazídico¹²². Esta triple combinación es la recomendada como primer escalón terapéutico en pacientes con HTA resistente por las guías NICE⁵².

1.6.3.3. Antagonistas receptor mineralocorticoide

Varios estudios han demostrado importante descenso de las cifras de PA en pacientes con HTA refractaria al añadir al tratamiento previo un antagonista

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

de la aldosterona, lo que ha hecho que se recomiende este tratamiento como 4º línea en el tratamiento de la HTA resistente.

El estudio ASCOT demostró que al añadir espironolactona como 4º línea de tratamiento en paciente con PA no controlada, se reducía la PAS/PAD una media de 21.9/9.5 mmHg¹²³. Otros trabajos con menor número de pacientes obtuvieron resultados similares, como el trabajo de Nishizaka y cols en el que el tratamiento con dosis bajas de espironolactona 12,5-50 mg/día, mejoró las cifras de PAS/PAD en 25/12 mm Hg, siendo este efecto independiente de los niveles basales de aldosterona y renina, lo que sugiere la eficacia de la espironolactona en todos los pacientes con HTA resistente y no solo en los que esta resistencia es debida a un hiperaldosteronismo¹²⁴.

En pacientes con ERC hay muy pocos datos sobre el efecto del tratamiento de antagonistas de la aldosterona en hipertensión resistente ya que su uso es controvertido por el riesgo de hiperpotasemia. Añadir un antagonista del receptor mineralocorticoide en pacientes con FGe > 30 ml/min y con K < 4,5 mmol/L ha demostrado que mejora el control de la PA y mejora la progresión de la ERC¹²⁵. En pacientes con disminución de FGe es necesario monitorizar de forma estrecha los niveles de potasio y de creatinina, sobre todo cuando reciben tratamiento concomitante con BSRRA y ajustar las dosis de estos fármacos que no deben exceder de 12,5-25 mg/día de espironolactona ni de 25-50 mg/día en el caso de la eplerrenona. Son necesarios estudios sobre el efecto de los antagonistas de la aldosterona sobre la PA, los eventos cardiovasculares, la mortalidad y su seguridad, en pacientes con ERC e HTA resistente.

1.6.4. Tratamiento no farmacológico

1.6.4.1. Denervación simpática renal

Esta estrategia terapéutica se basa en realizar una denervación de las fibras aferentes y eferentes pertenecientes al sistema nervioso simpático a nivel de la adventicia de las arterias renales utilizando un catéter de radiofrecuencia.

Los resultados de los primeros estudios, SYMPLICITY HTN-1 y HTN-2, realizados con esta técnica para el tratamiento de la HTA resistente eran muy prometedores. En el SYMPLICITY HTN-1, estudio de cohortes, se incluyeron 45 pacientes con HTA resistente a los que se le sometió a una denervación simpática renal. A los 6 y 12 meses tras el procedimiento, la PA bajó de media 21/11 y 27/17 mm Hg respectivamente¹²⁶. Posteriormente en el SYMPLICITY HTN-2, que incluyó un grupo control, se incluyeron 106 pacientes a los que se randomizó a denervación renal o tratamiento médico. En este estudio se redujo de forma significativa la PA en el grupo sometido a la denervación 32/12 mm Hg de media. Llama la atención en este estudio que en un grupo reducido de pacientes en los que se realizó monitorización ambulatoria de la PA la reducción de la PA fue mucho menor que cuando se tomaba la PA solamente en consulta, 11/7 mm Hg¹²⁷. Finalmente se realizó el estudio SYMPLICITY HTN-3, estudio bien diseñado, randomizado, controlado y ciego con un número importante de pacientes, en el que 535 pacientes fueron randomizados frente a un grupo control en el que se realizó un procedimiento simulado que incluía la realización de angiograma , realizándose monitorización ambulatoria de la PA, para descartar casos de pseudorresistencia. En este trabajo no se pudieron demostrar diferencias significativas en la reducción de la PA en el grupo sometido a denervación simpática³⁷. Se ha atribuido esta falta de eficacia a una posible denervación incompleta, a la heterogenicidad y variabilidad de los pacientes seleccionados y a una falta de monitorización de adherencia al tratamiento. Pero, lo cierto es que sus resultados han limitado de

momento la utilización de esta técnica como tratamiento de la HTA resistente, a la espera de nuevos trabajos que aporten resultados más favorables.

1.6.4.2. Estimulación barorreceptores carotídeos

Esta terapia se basa en el hecho de que la estimulación de los barorreceptores carotídeos por la presión a este nivel es capaz de realizar ajustes en el sistema nervioso simpático y parasimpático que regulan la PA. La estimulación eléctrica de estos receptores tiene un efecto depresor del sistema nervioso simpático y es capaz de disminuir la PA.

Con esta base se diseñó el sistema Rheos que es un dispositivo implantable con un generador y dos electrodos que se colocan bilateralmente a nivel de las arterias carótidas para estimular eléctricamente sus barorreceptores.

En el Rheos Pivotal Trial se evaluó este dispositivo de primera generación. Se incluyeron 322 sujetos con HTA resistente. Finalmente se implantó el dispositivo a 265 pacientes a los que se randomizó a la activación barorrefleja inmediata tras la implantación del dispositivo o diferida a los 6 meses del implante. En los primeros 6 meses no encontraron diferencias significativas en el control de la PA, pero a los 12 meses se produjo un descenso de la PAS de 35 mmHg y > 50% de los pacientes incluidos alcanzaron una PAS < 140 mmHg¹²⁸.

El Barostim Neo es un dispositivo de segunda generación más simple y sencillo de implantar. Se realizó un estudio para evaluar su eficacia en el que se incluyeron 30 pacientes con HTA resistente a los que se implantó el dispositivo. A los 6 meses se redujo la PA $26 \pm 4,4 / 12,4 \pm 2,5$ mm Hg¹²⁹.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La sobrecarga de sodio y volumen en pacientes con ERC es la causa principal de HTA resistente. El desarrollo de estrategias orientadas a valorar la expansión de volumen en estos pacientes y a optimizar el tratamiento diurético puede controlar la PA y disminuir la prevalencia de HTA resistente en este grupo poblacional. El mejor control de PA en este grupo de pacientes podría enlentecer la progresión de la enfermedad renal.

OBJETIVOS

Los objetivos principales de este trabajo son:

- 1- Analizar la prevalencia de la HTA resistente en una población con ERC y analizar las características de estos pacientes
- 2- Evaluar el estado de hidratación de los pacientes con ERC e HTA resistente mediante la realización de bioimpedancia.
- 3- Evaluar el efecto sobre el control de la PA en pacientes con HTA resistente de dos estrategias terapéuticas basadas en la optimización del tratamiento diurético.
- 4- Analizar el impacto del control de presión arterial con dos estrategias terapéuticas diferentes: intensificación del tratamiento diurético vs antagonistas de la aldosterona, en la progresión de la enfermedad renal en un grupo de pacientes con HTA resistente

Para alcanzar los objetivos, el trabajo se dividió en cuatro subestudios que se analizarán separadamente a lo largo del manuscrito:

CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

A- Estudio de prevalencia y características de los pacientes con HTA resistente y enfermedad renal crónica

B- Estudio sobre la utilidad de la bioimpedancia para el ajuste del tratamiento diurético en pacientes con ERC e HTA resistente

C- Estudio sobre el efecto en el control de la PA de la intensificación con diuréticos del asa o antagonistas de la aldosterona en pacientes con HTA resistente.

D- Estudio sobre el efecto de dos estrategias terapéuticas: intensificación de los diuréticos de asa vs antagonistas de aldosterona en la progresión de la enfermedad renal de pacientes con HTA resistente.

**CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE
PREVALENCIA DE LA HTA
RESISTENTE EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA HTA RESISTENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA HTA RESISTENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

3.1.- OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia de la HTA resistente en una cohorte de pacientes seguidos en Consultas externas de Nefrología con diferentes grados de ERC.

Los objetivos secundarios fueron:

- 1) Analizar las características de estos pacientes con ERC e HTA resistente.
- 2) Estudiar los factores asociados a la refractariedad y al mejor control de la PA en este grupo poblacional.

3.2.- PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohortes observacional retrospectivo, en el que se incluyeron 618 pacientes estables y consecutivos con HTA y ERC estadios 1-4 (clasificación ERC DOQI), seguidos en la Consultas externas de Nefrología desde el 1 de Enero de 2012 al 31 de Diciembre de 2012.

Los criterios de inclusión fueron: edad ≥ 18 años, ERC estadios 1-4 e HTA. Los criterios de exclusión fueron el ingreso hospitalario los 4 meses previos a la inclusión o rechazar la participación en el estudio.

Se seleccionaron 618 pacientes de los 915 pacientes hipertensos con ERC en seguimiento en consulta de Nefrología en el año 2012. Fueron excluidos 297 pacientes: 48 por ingreso hospitalario, 75 por pérdida de seguimiento,

CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA HTA RESISTENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

34 por presentar ERC avanzada en estadio 5 y 140 por rechazar la participación en el estudio (Figura 4).

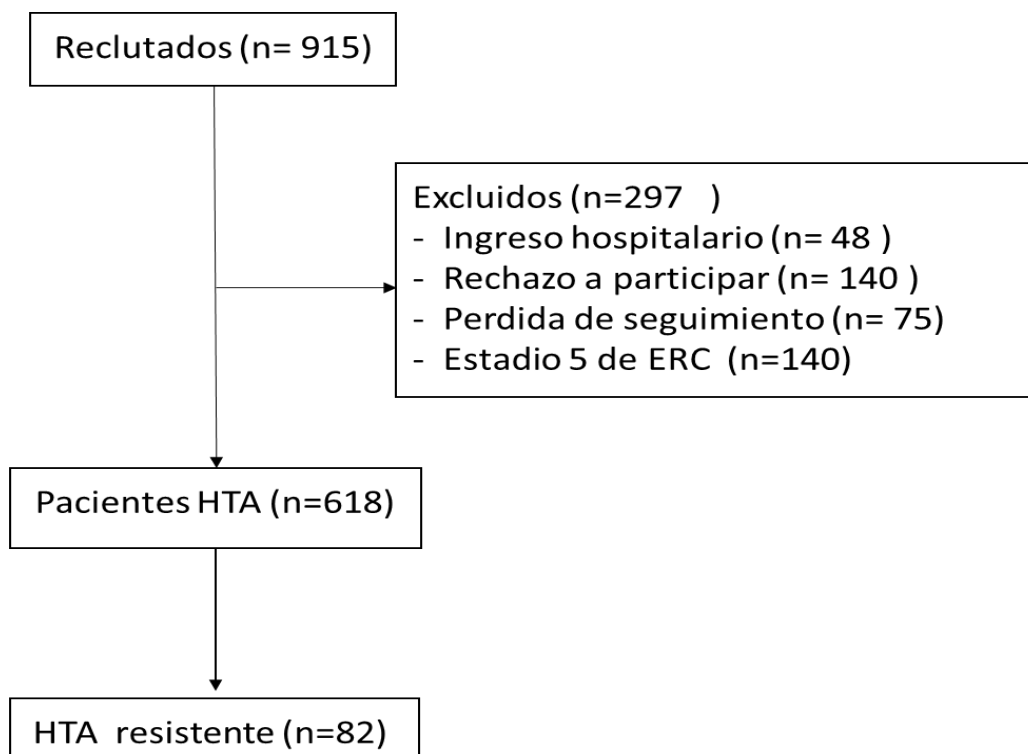


Figura 4: Diagrama del estudio. Selección de pacientes

La ERC se definió según las guías KDOQI¹³⁰ y la HTA según el Eighth Report of the Joint National Committee¹³¹ como PA > 140/90 mmHg o recibir tratamiento con fármacos antihipertensivos. Se definió HTA controlada cuando los pacientes mantenían cifras de PA < 140/90 mmHg en consulta⁶

Se seleccionaron a los pacientes que cumplían criterios de HTA resistente según las guías de la American Heart Association de 2008 como PA >140/90 mmHg, a pesar del uso conjunto de 3 fármacos antihipertensivos de diferentes clases terapéuticas a dosis máximas, incluido un diurético o pacientes en tratamiento con 4 o más fármacos antihipertensivos, con independencia de las cifras de PA arterial⁴.

CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA HTA RESISTENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Variables estudiadas

Se recogieron datos demográficos y de la historia clínica de los pacientes como la edad, sexo, hábito tabáquico, PA en consulta, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad cardiovascular (insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular). La insuficiencia cardiaca se diagnosticó mediante criterios clínicos, radiografía de tórax (presencia de edema pulmonar) y ecocardiograma (disfunción del ventrículo izquierdo). Se consideró que los pacientes presentaban insuficiencia cardiaca cuando tenían síntomas o clase funcional II a IV en la clasificación de la New York Association. Se definió enfermedad cerebrovascular por historia de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, accidente isquémico transitorio o estenosis carotídea > 70% (medida por eco-doppler). El diagnóstico de enfermedad vascular periférica se hizo en los pacientes con claudicación intermitente, estenosis de arterias principales de miembros inferiores en arteriografía o eco-doppler, presencia de úlceras causadas por enfermedad aterosclerótica, revascularización o amputaciones por isquemia.

La función renal se calculó mediante el FGe por la ecuación del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) conocida como MDRD-4, que utiliza para el cálculo cuatro variables (creatinina, edad, sexo y raza) y separamos a los pacientes según el grado de función renal en tres grupos: FGe > 60, 30-59 y <30 ml/min/1,73 m². La albuminuria se midió con un método inmunonefelométrico. Utilizamos el índice albumina/creatinina (UACR) y se dividió a los pacientes en 3 grupos: UACR 0-29, 30-299 y > 300 mg/g de creatinina. Se recogieron parámetros nutricionales e inflamatorios a partir de muestras obtenidas en condiciones basales tras 8 horas de ayuno: colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos y la proteína C reactiva (PCR)). Los parámetros bioquímicos se analizaron mediante autoanalizador estándar y la PCR plasmática se midió utilizando un inmunoensayo turbidimétrico a base de látex en un analizador Hitachi (Sigma Chemical Co, St. Louis, Missouri, USA).

CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA HTA RESISTENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Medimos la PA en consulta utilizando un esfigmomanómetro electrónico y automático (Omron MX3, Omron Life Science, Kyoto, Japan). Se realizaron 3 medidas de PA, tras 10 minutos en reposo con el paciente sentado y esperando dos minutos entre las distintas tomas y se consideró como resultado final la media de la segunda y la tercera medida.

Se recogieron los fármacos antihipertensivos y el tratamiento con otros fármacos incluyendo hipolipemiantes. En la consulta de Nefrología se revisó toda la medicación con el paciente, repasando las dosis y el horario de las tomas con el fin de mejorar el cumplimiento terapéutico.

Los antialdosterónicos se utilizaron según práctica clínica habitual en pacientes con FGe estable y con niveles de potasio $<4,5$ mEq/L.

Análisis estadístico

Se utilizaron estadísticas de tendencia central: media aritmética \pm desviación estándar para las variables continuas y distribución de frecuencias para las variables discretas. Para la comparación de medias entre los distintos grupos se utilizó la prueba T Student, para las variables independientes binarias y para la comparación de proporciones se aplicó la prueba de la χ^2 de Pearson. Se realizó un modelo de regresión logística para identificar las variables asociadas de manera independiente a la HTA resistente. El análisis de regresión logística múltiple se llevó a cabo introduciendo en el modelo con el método ENTER todas las variables independientes que fueron estadísticamente significativas en el modelo univariable con un valor de $p < 0.05$. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows versión 18 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

3.3.- RESULTADOS

Se incluyeron 618 pacientes con HTA y ERC estadios 1-4 (24% estadio 1 y 2, 58,7% estadio 3 y 17,3% estadio 4), de los cuales 82 pacientes (13,3%) cumplían criterios de HTA resistente. En comparación con el resto de pacientes hipertensos, los pacientes con HTA resistente eran mayores: $72,7 \pm 11$ años vs $66,4 \pm 16$ años ($p < 0,01$), con más frecuencia diabéticos 37,8% vs 19,9% ($p < 0,01$) y con enfermedad cardiovascular (68,3% vs 29,3%, $p < 0,01$). Los pacientes con HTA resistente recibían más estatinas, 74,4% frente a un 49,6% ($p < 0,01$), y como consecuencia tenían menores niveles de LDL ($86,9 \pm 26,3$ vs $106,9 \pm 33,2$ mg/dl, $p < 0,01$). Estos pacientes tenían peor función renal (FGe $38,6 \pm 13,1$ vs $51,6 \pm 25,6$ ml/min/m², $p < 0,01$) y mayor albuminuria (UACR 326 ± 832 vs 231 ± 584 mg/g, $p < 0,01$) (tabla 5). El peor control de la PA de los pacientes con HTA resistente era a expensas de un incremento de la PAS (148 ± 26 vs 140 ± 19 mmHg, $p < 0,01$), ya que el 98% de estos pacientes presentaba PAD controlada < 90 mmHg.

CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA HTA RESISTENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Tabla 5: Características de los pacientes con y sin HTA resistente

	HTA RESISTENTE	HTA NO RESISTENTE	P
Pacientes (n)	82	536	
Edad (años)	72,7 (11)	66,4 (16)	<0,001
Varones (%)	69,5	59,5	0,053
Diabetes Mellitus (%)	37,8	19,9	<0,001
Fumador (%)	19,4	7	<0,001
PAS (mmHg)	148 (26)	140 (19)	<0,001
PAD (mmHg)	78,4 (12)	73 (11)	0,09
FGe (ml/min/1.73 m ²)	38,6 (13,1)	51,6 (25,6)	<0,001
Índice albumina/creatinina orina (mg/g)	326 (832)	213 (584)	<0,001
Colesterol (mg/dl)	164 (35,6)	185 (42,7)	<0,001
Colesterol- HDL (mg/dl)	49,4 (16,2)	55,2 (16,9)	0,35
Colesterol- LDL (mg/dl)	86,9 (26,3)	106,9 (33,2)	<0,001
Estatinas (%)	74,4	49,6	<0,001
PCR (mg/dl)	0,72 (1,2)	0,87 (3,5)	0,23
Enfermedad cardiovascular previa (%)	68,3	29,3	<0,01
Insuficiencia cardíaca (%)	43,2	11,9	<0,01
Cardiopatía isquémica (%)	36,6	12,7	<0,01
Enfermedad vascular periférica (%)	28	8	<0,01
Enfermedad cerebrovascular (%)	9,8	5	<0,01

La prevalencia de HTA resistente se incrementó de forma significativa con la edad, el grado de ERC y la albuminuria. La prevalencia de HTA resistente fue de 3,2% en pacientes < 50 años, del 13,8% en pacientes 50-79 años y alcanzó el 17,8% en pacientes > 80 años. En relación con la función renal la prevalencia fue de 4%, 15,8% y 18,1% en pacientes con FGe de > 60, 30-59 y < 30 ml/min/1.73 m² respectivamente (Figura 5) y de 8,9%, 15,9% y 22,5% para UACR < 30, 30-299 y > 300 mg/g respectivamente (Figura 6).

CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA HTA RESISTENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

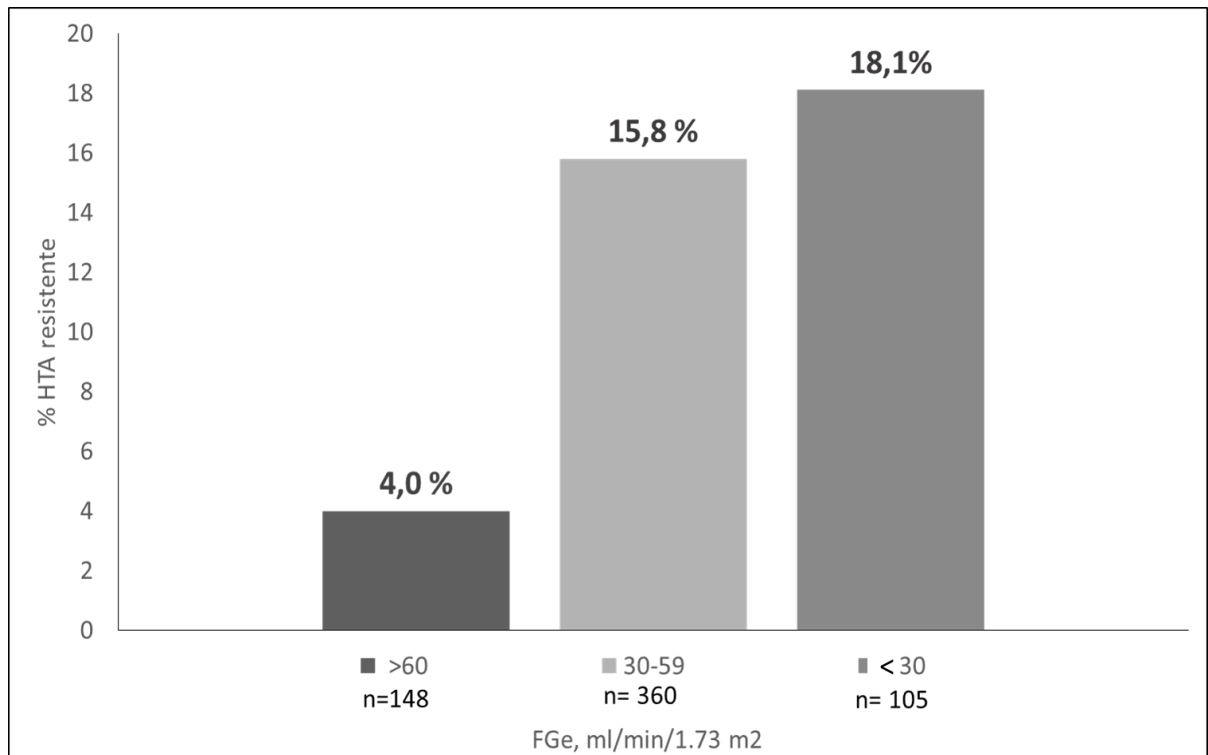


Figura 5: Prevalencia de HTA resistente según el filtrado glomerular estimado (FGe)

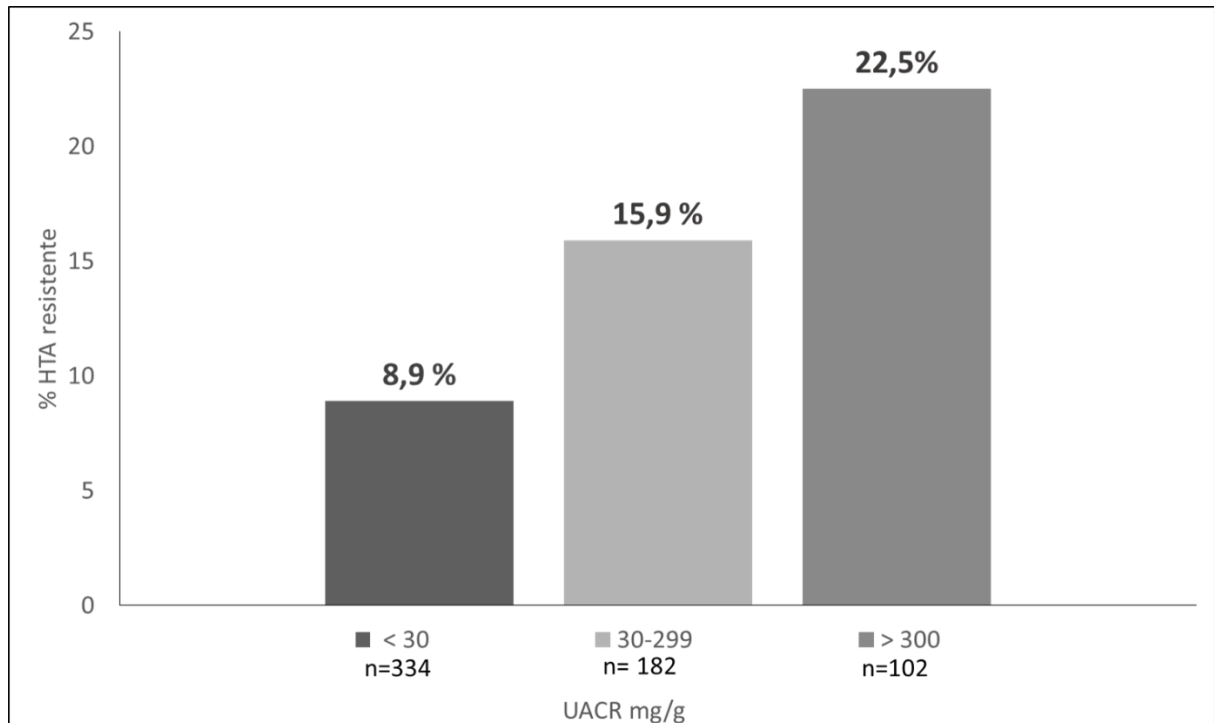


Figura 6: Prevalencia de la HTA resistente según el índice albumina/creatinina (UACR)

CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA HTA RESISTENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En cuanto al tratamiento antihipertensivo los pacientes con HTA refractaria recibieron de media $4,2 \pm 0,5$ fármacos/paciente frente a $1,6 \pm 0,9$ fármacos/paciente en el resto ($p < 0,01$). De los pacientes con HTA resistente el 100% recibían tratamiento con uno o más diuréticos (el 69,5% diuréticos del ASA y el 39,1% tiazidas), el 91,4% un bloqueante del sistema renina-angiotensina-aldosterona, 72% calcioantagonistas, 61,2% B-bloqueantes y 18,8 % antagonistas de la aldosterona. Un 29,5% de los pacientes recibía tratamiento con la asociación de 2 o más diuréticos.

En un modelo de regresión logística, los factores que aumentaron el riesgo de HTA resistente fueron la edad (OR 1,81, IC 1,22-2,68), el antecedente de enfermedad cardiovascular (OR 3,81 IC 2,15-6,73), la albuminuria (OR 1,01 IC 1,01-1,51) y la diabetes mellitus (OR 2,39 IC 1,81-2,41). La mejor función renal redujo el riesgo de HTA resistente (OR 0,97 IC 0,95-0,99). (Tabla 6).

Tabla 6: *Análisis de regresión logística múltiple con las características asociadas a la HTA resistente*

	Análisis univariable			Análisis multivariable		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad	1,68	1,56-2,62	0,001	1,81	1,22- 2,68	0,003
Sexo (varón)	0,68	0,51-0,98	0,004			
Antecedente enfermedad cardiovascular	3,31	1,99-7,21	0,001	3,81	2,15-6,73	0,000
Fumador (Si)	1,81	1,32-2,01	0,003			
Filtrado glomerular estimado (ml/min/m ²)	0,98	0,97-0,99	0,001	0,97	0,95-0,99	0,003
Indice albumina/creatinina (mg/g)	1,01	1,01-1,041	0,001	1,01	1,01-1,51	0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	0,79	0,71-0,81	0,002			
Diabetes mellitus	2,54	1,62-2,78	0,001	2,39	1,81-2,41	0,002

Un 47,5% de los pacientes con HTA resistente que recibían 4 o más fármacos antihipertensivos, tenían la PA controlada. Comparando este grupo de pacientes con los pacientes con HTA refractaria no controlada,

CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA HTA RESISTENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

observamos que eran más jóvenes ($68,9 \pm 11,3$ vs $74,4 \pm 12,5$ años, $P < 0,01$), había una menor proporción de diabéticos (37,5 vs 62,5%), presentaban mejor función renal (FGe $39,8 \pm 13,3$ vs $31,5 \pm 12,8$ ml/min/1.73m², $P < 0,01$) y recibían más antagonistas de los receptores de aldosterona (26,3% vs 11,6%, $P < 0,001$) (tabla 7).

Tabla 7: Características de los pacientes con HTA resistente y PA controlada <140/90 mmHg vs no controlada

	HTA RESISTENTE CONTROLADA	HTA RESISTENTE NO CONTROLADA	P
Pacientes n (%)	39 (47,5)	43 (52,5)	
Edad (años)	68,9 (11,3)	74,4 (12,5)	0,006
Sexo (varones %)	74,4	65,9	0,276
Diabetes mellitus (%)	37,5	62,5	<0,001
Filtrado glomerular estimado (ml/min/1.73m ²)	39,8 (13,3)	31,5 (12,8)	0,004
Índice albumina/creatinina (mg/g)	170 (268)	476 (1106)	<0,001
Número de fármacos	4,9 (0,6)	4,1 (0,3)	0,004
Tratamiento antagonistas aldosterona (%)	26,3	11,6	<0,001
Antecedente enfermedad cardiovascular (%)	47,4	52,6	0,554

Estos factores mantuvieron su poder predictivo en un modelo de regresión logística, menos la diabetes mellitus y el número de fármacos antihipertensivos (tabla 8). Los niveles de potasio fueron más elevados en pacientes en tratamiento con espironolactona ($4,5 \pm 0,8$ mEq/L vs $4,2 \pm 0,7$ mEq/L, $p = 0.48$), pero no de forma significativa.

CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA HTA RESISTENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Tabla 8: Variables asociadas al control de la PA<140/90 mmHg en pacientes con HTA resistente, en el modelo univariable y multivariable

	Análisis univariable			Análisis multivariable		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad	0,93	0,81-0,99	0,001	0,95	0,87-0,98	0,001
Sexo (varón)	0,95	0,91-1,32	0,089			
Número de fármacos	0,77	0,65-0,88	0,004			
Filtrado glomerular estimado (ml/min/m ²)	1,95	1,85-2,01	0,001	1,90	1,90-1,99	0,004
Índice albumina/creatinina (mg/g)	0,99	0,97-0,99	0,001	0,99	0,98-0,99	0,004
Diabetes mellitus	0,45	0,40-0,76	0,003			
Tratamiento antagonistas aldosterona	2,45	1,56-7,91	0,001	2,13	1,51-8,33	0,000

3.4.- DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra que la prevalencia de HTA resistente aumenta en los pacientes con mayor grado de ERC y proteinuria. Aun así, la prevalencia de HTA resistente de nuestros pacientes fue mucho más baja que la descrita previamente en pacientes con ERC. Esto puede estar en relación con estrategias llevadas a cabo en consulta de atención especializada, como el tratamiento con antagonistas de los receptores de aldosterona, que se asocia a un mejor control de la PA en pacientes con HTA resistente.

La prevalencia de HTA resistente en nuestro estudio, realizado en pacientes con ERC estadios 1-4, se sitúa en un 13,3%, similar a la prevalencia estimada en estudios realizados en población hipertensa sin ERC como el estudio NHANES⁷ (12,3%) o el Registro Español de Monitorización de la PA Ambulatoria publicado en 2011⁹ (9,9% en pacientes HTA y 12,9 % en hipertensos con tratamiento).

La prevalencia de HTA refractaria en nuestra serie podemos considerarla baja, ya que es muy similar a la descrita en población general, pero mucho más baja que la descrita en pacientes con ERC, que en algunas series supera el 50% en pacientes con FGe <45 ml/min e índice albumina/creatinina <300 mg/g¹², medias muy similares a la que tenían los pacientes de nuestro estudio con HTA resistente (FGe 38,6±13,1 ml/min/m² e índice albuminuria/creatinina 326±832 mg/g).

Como ya se había demostrado en estudios previos, encontramos que existe una relación directa entre el grado de ERC, albuminuria y prevalencia de la HTA resistente. En el estudio REGARD¹² observaron esta misma relación, con un incremento significativo y progresivo en la prevalencia de HTA resistente a medida que avanza la ERC, 15,8%, 24,9% y 33,4% para un FGe > 60, 45-69 y < 45 ml/min/1.73 m² respectivamente. El incremento de albuminuria también se asoció con un aumento de la HTA refractaria, con una prevalencia de 12,1%, 20,8%, 27,7% y 48,3 % para un índice albumina/creatinina en orina <10, 10-29, 30-299 y > 300 mg/g, respectivamente. En nuestro estudio la prevalencia es mucho más baja en

CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA HTA RESISTENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

todos los estadios y en todos los grupos (ver Figura 4 y Figura 5). Este hecho está en probable relación con un mejor cumplimiento terapéutico de los pacientes que acuden a una consulta especializada¹³² y con el desarrollo de estrategias terapéuticas que mejoran el control de la PA en pacientes con HTA resistente como la optimización del tratamiento diurético, el descenso de consumo de sal o el tratamiento con bloqueantes de la aldosterona. Estos aspectos, como ya se señala en una revisión reciente publicada por Rossignol¹³³ y cols son puntos claves a la hora de bajar las cifras de PA en pacientes con HTA resistente y ERC. En un trabajo realizado por nuestro grupo, demostramos que la intensificación del tratamiento diurético guiado con bioimpedancia mejoraba el control de la PA de pacientes con HTA resistente y ERC¹³⁴. El 18,8% de nuestros pacientes recibían tratamiento con espironolactona, cifra muy superior al 3% de los pacientes incluidos en el registro americano NHANES⁷ o al 9% del registro español de pacientes hipertensos en atención primaria¹⁴. El tratamiento con antagonistas de la aldosterona es el fármaco de elección para control de PA y proteinuria en pacientes con HTA refractaria, hecho que se ha demostrado en varios estudios^{135 136}. Así estudios más recientes como el Symplicity III³⁷, realizado en pacientes altamente seleccionados con HTA refractaria, para valorar la eficacia de la denervación simpática renal, la cuarta parte de los pacientes incluidos recibía dicho tratamiento. En pacientes con ERC es necesario monitorizar estrechamente los niveles de potasio en pacientes que toman espironolactona, pero se ha demostrado que este tratamiento reduce de forma significativa la TA y la proteinuria^{120 121}. En nuestro estudio los niveles de potasio fueron más elevados en los pacientes en tratamiento con espironolactona ($4,5 \pm 0,8$ mEq/L vs $4,2 \pm 0,7$ mEq/L, $p=0.48$), pero esta diferencia no era significativa, y no hubo ningún caso de hiperpotasemia tóxica. Probablemente el consejo dietético reiterado y el uso de resinas de intercambio catiónico, así como un seguimiento muy estrecho, haya condicionado que no haya diferencias en las cifras de potasio.

Otros factores que se asocian con mayor prevalencia de HTA resistente fueron la edad, diabetes mellitus y el antecedente de enfermedad cardiovascular. La edad más avanzada se asoció con un peor control de la

CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA HTA RESISTENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

PA, sobre todo a expensas de un peor control de las cifras de PAS. La asociación entre edad y peor control de PAS es ampliamente conocida¹⁵. La PA aumenta de forma progresiva con la edad, debido a un incremento de la rigidez arterial, la disfunción de los barorreceptores, la disfunción endotelial y el estrés oxidativo. En estudios como el ALLHAT¹³⁷ la DM también se asoció a un peor control de la PA. El síndrome metabólico se ha puesto en relación en diversos estudios con la presencia de HTA refractaria, asociado en muchas ocasiones a una elevación en los niveles de aldosterona¹³⁸. En nuestro trabajo los pacientes con HTA resistente recibían tratamiento con estatinas con mayor frecuencia 74,4% frente al 49,6% de los pacientes con HTA y por lo tanto tenían niveles más bajos de colesterol-LDL. Probablemente este hecho se deba a que estos pacientes presentaban con mayor frecuencia antecedentes de enfermedad cardiovascular lo que indicaba el tratamiento con estatinas independientemente de los niveles de LDL-colesterol. El 69% de los pacientes con criterios de HTA resistente habían tenido al menos un evento cardiovascular previo (enfermedad coronaria, episodios de insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica).

La definición de HTA resistente de las guías de la Sociedad Americana del Corazón publicadas en 2008¹²⁸ incluyen a los pacientes con PA controlada <140/90 mmHg que están en tratamiento con 4 ó más fármacos antihipertensivos. En nuestro estudio aproximadamente la mitad de los pacientes con HTA resistente presentaban un adecuado control de las cifras de PA, cifra muy superior al 19,2% del Registro realizado en atención primaria en 6292 pacientes hipertensos¹⁴, o en el subestudio del Registro NHANES, en el que solo el 27% de los pacientes con ERC tenía una PA controlada <140/90 mmHg¹³⁹. Este hecho se puede deber, de nuevo, al mejor cumplimiento terapéutico y al mayor uso de antagonistas de los receptores de aldosterona que tenían nuestros pacientes en seguimiento en una consulta especializada. El uso de antialdosterónicos se asoció de forma independiente, al mejor control de la PA. En otros estudios ya se ha mostrado que el tratamiento con espironolactona, disminuye la PA

CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA HTA RESISTENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

independientemente de los niveles de aldosterona y de la actividad de renina plasmática¹⁴⁰.

La falta de cumplimiento terapéutico, la sobrecarga de volumen y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona¹⁴¹ son las causas fundamentales de HTA resistente en pacientes con ERC. En nuestros pacientes con HTA resistente los puntos fundamentales del manejo terapéutico se basan en intentar mejorar el cumplimiento terapéutico, optimizar el tratamiento diurético y el uso de antialdosterónicos, gracias a lo cual creemos que la prevalencia de HTA resistente es más baja y que el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de PA es mayor.

El estudio no carece de limitaciones. En primer lugar es un estudio de cohortes, transversal, observacional y prospectivo con el sesgo que esto conlleva, ya que los datos se refieren a una sola toma de PA en la consulta y a una única determinación analítica, aunque se excluyeron los pacientes inestables con un ingreso o evento cardiovascular en los últimos cuatro meses. En segundo lugar, no realizamos un registro de monitorización ambulatoria de PA, ni en el domicilio del paciente con AMPA, ni con un MAPA en la consulta, por lo que la prevalencia de HTA resistente puede estar sobrevalorada, teniendo en cuenta variables importantes como la HTA de bata blanca o el mal cumplimiento terapéutico. Otra limitación del estudio es el tamaño muestral pequeño y el ser unicéntrico, lo que supone un sesgo en la selección de pacientes y condiciona la validez externa del estudio. Sin embargo, a pesar de que la resistencia al tratamiento antihipertensivo se ha asociado estrechamente con el descenso del filtrado glomerular, hay pocos estudios sobre la prevalencia y epidemiología de la HTA refractaria en pacientes con ERC.

Presentamos el primer estudio de prevalencia de HTA resistente en una población con ERC realizado en España, donde se confirma la asociación entre HTA refractaria, proteinuria y grado de ERC. Los pacientes con HTA resistente son más mayores, tienen una elevada comorbilidad cardiovascular y más lesión de órgano diana, por lo que es muy importante un adecuado diagnóstico precoz y tratamiento. La atención en una consulta especializada y el desarrollo de estrategias terapéuticas como el

CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA HTA RESISTENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

tratamiento cuidadoso con espironolactona, se asocian a una menor prevalencia de HTA refractaria y a un mejor control de la PA. El uso de bloqueantes de la aldosterona se debe valorar en pacientes con HTA resistente no controlada, con ERC moderada, siempre con dosis bajas y monitorizando los niveles de potasio. Estos resultados, nos ofrecen la oportunidad de realizar nuevos estudios en pacientes con ERC e HTA resistente, con un mejor diseño (prospectivos, multicéntricos y que incluyan un mayor número de pacientes)

3.5.- CONCLUSIONES

- 1) La prevalencia de HTA resistente es del 13,3 % de nuestra serie de pacientes hipertensos con ERC
- 2) La prevalencia de HTA resistente aumenta con la edad, el grado de ERC y albuminuria.
- 3) Los pacientes con HTA resistente son más mayores, tiene una elevada comorbilidad cardiovascular y más lesión de órgano diana
- 4) En los pacientes con hipertensión resistente y ERC, las variables que predicen el control de la PA con 4 o más fármacos antihipertensivos, son menor edad, FG mayor, menor proteinuria y el tratamiento con antagonistas de la aldosterona.

**CAPITULO 4: UTILIDAD DE LA
BIOIMPEDANCIA PARA EL
AJUSTE DEL TRATAMIENTO
DIURÉTICO EN PACIENTES CON
ERC E HTA RESISTENTE**

CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE

CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE

4.1.- OBJETIVO

El objetivo principal de nuestro estudio fue analizar el papel de la intensificación del tratamiento diurético en el control de PA de pacientes con ERC e HTA resistente con expansión del VEC determinado por bioimpedancia. Los objetivos secundarios fueron: 1) evaluar el estado de hidratación de los pacientes con ERC e HTA resistente mediante la realización de bioimpedancia, 2) evaluar los factores asociados a la expansión de VEC

4.2.- PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

De los 915 pacientes hipertensos seguidos en consulta externa de Nefrología a fecha de 1 enero 2012, se seleccionaron inicialmente 618 pacientes. Fueron excluidos 297 pacientes: 48 por ingreso hospitalario, 75 por pérdida de seguimiento, 34 por presentar estadio 1 o 5 de ERC y 140 por rechazar la participación en el estudio. De estos pacientes 82 cumplían criterios de HTA resistente. Fueron excluidos 34 pacientes: 22 por presentar alteraciones que impedían la realización de la bioimpedancia y 12 por rechazar la participación en el estudio. Se incluyeron 50 pacientes con ERC (estadios 2-4) e hipertensión resistente, seguidos en nuestra consulta externa de Nefrología. Los pacientes fueron seleccionados entre enero de 2012 y marzo de 2012. Todos los pacientes incluidos fueron sometidos a

CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE

bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia (BIS) al inicio del estudio. En base al resultado de la BIS se dividió a los pacientes en dos grupos: pacientes con expansión del VEC y pacientes sin expansión del VEC. La expansión del VEC se definió como el estado de hidratación normalizado para el agua extracelular $> 6,6\%$, que corresponde con una sobrehidratación de $1,1 \text{ L}^{142}$. En los pacientes con expansión de VEC ($n = 30$) se intensificó tratamiento con diuréticos, y en pacientes sin expansión de VEC ($n = 20$ pacientes) se añadió otro fármaco antihipertensivo de cualquier clase que no fuera diurético (Figura 7).

CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE

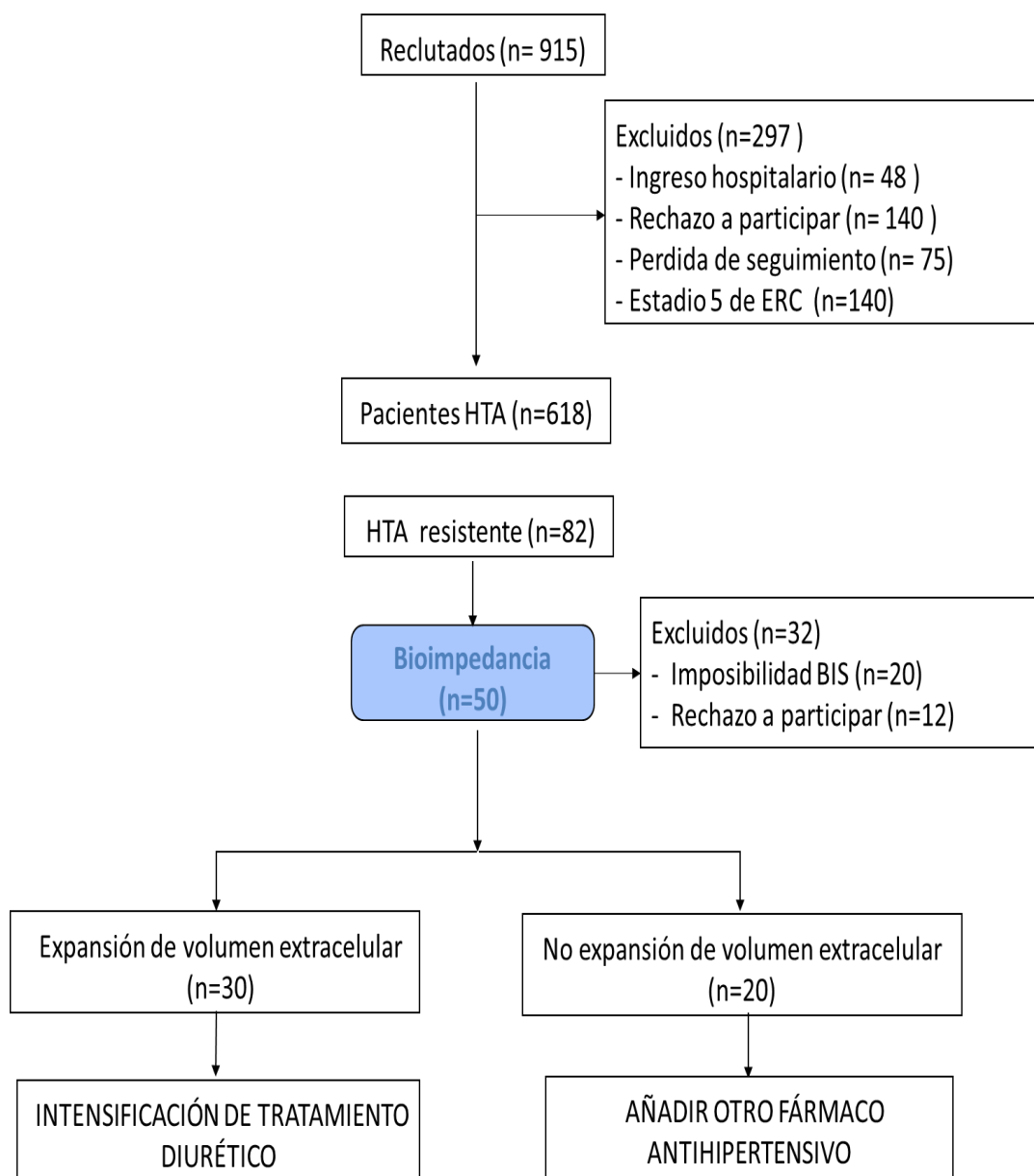


Figura 7: Diagrama del estudio

Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años, ERC estadios 2-4 hipertensión resistente (PA no controlada >140/90 mmHg, con 3 o más fármacos antihipertensivos incluyendo un diurético). Además, los pacientes no podían tener complicaciones o patologías agudas que afectaran al estado de hidratación o nutrición, marcapasos o dispositivos intravasculares, amputaciones o alteraciones extremas de la composición

CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE

corporal, obesidad mórbida, o desnutrición severa. También se excluyeron los pacientes con causas secundarias de hipertensión.

Los pacientes registraron su PA dos veces al día en su casa durante 2 semanas con un monitor calibrado automático (OMROM, modelo automático de brazo M2 HEM-7121). Se utilizó un promedio de las mediciones ambulatorias basales y a los 6 meses para el análisis.

Medidas bioquímicas

Se extrajeron muestras sanguíneas en ayunas basalmente y a los 6 meses tras la intensificación del tratamiento antihipertensivo, en todos los pacientes. Se realizó un hemograma y bioquímica de rutina incluyendo parámetros de función renal y lipídicos. Así mismo, todos los pacientes recogieron orina de 24 horas, donde se analizó la urea, creatinina, albúminuria, sodio y potasio. La tasa de filtración glomerular (TFG) se estimó mediante la fórmula MDRD 4 (Modification of Diet in Renal Disease 4). Se midió la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NTproBNP) mediante un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia de tercera generación (ECLIA) (Roche Diagnostic, Basel, Suiza). También se midieron niveles de aldosterona plasmática utilizando un inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA) para la determinación cuantitativa de aldosterona en muestras de suero humano, (DIASorin ImmunoAssays SA, Stillwater, MN – USA).

Bioimpedancia espectroscópica

Se midió la composición corporal mediante el monitor de composición corporal Fresenius Body Composition Monitor and the Fluid Management Tool, versión 3.1.11. Se realizó la prueba en ayunas, sin haber tomado el paciente la medicación habitual. Los datos fueron registrados en el

CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE

momento de la inclusión y a los 6 meses. Recogimos los siguientes parámetros: el estado de hidratación (desviación de la hidratación normal [\pm] litros), el agua corporal total, el volumen intracelular (VIC), VCE, el índice de masa grasa y el índice de masa magra. La sobrehidratación se definió como el estado de hidratación normalizado para el agua extracelular $> 6,6\%$, que corresponde con una sobrehidratación de 1,1 L.

Análisis estadístico

Los efectos de la intensificación de la terapia con diuréticos o adición de otro fármaco antihipertensivo se evaluaron mediante una prueba t pareada de las diferencias entre los valores basales y a los 6 meses. Se utilizó la prueba t de Student para comparar las medias de las variables continuas con distribución normal para muestras relacionadas e independientes. Las pruebas no paramétricas se utilizaron para comparar las medias de las variables continuas no distribuidas normalmente. Los valores se expresan como media \pm desviación estándar. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis se realizó con el programa SPSS, versión 11.0.

4.3.- RESULTADOS

La muestra del estudio incluyó 50 pacientes con HTA resistente y ERC. La edad media fue de $68,2 \pm 10,4$ años, el 68% eran varones y el 58% eran diabéticos. El filtrado glomerular estimado medio (FGe) fue $50,7 \pm 22,4$ ml/min/1.72m². La distribución por estadios de ERC fue: 16 pacientes (32%) estadio 2, 29 pacientes (58%) estadio 3 y 5 pacientes (10%) estadio 4. La PA sistólica fue $167,2 \pm 8,6$ mm Hg y la diastólica era $84,8 \pm 9,5$ mmHg. El número medio de fármacos antihipertensivos recibidos por los pacientes era de $3,7 \pm 0,9$ fármacos/paciente.

Al realizar la BIS basal, objetivamos expansión del VEC en 30 pacientes (60%). Los resultados basales de la BIS de los pacientes con y sin expansión del VEC se muestran en la tabla 9.

Tabla 9: Datos basales de la bioimpedancia de los pacientes con HTA resistente con y sin expansión del volumen extracelular

	Expansión VEC (n=30)	No expansión VEC (n=20)	p
Estado hidratación (L)	1,9±1,2	0,2±0,38	<0,01
Agua corporal total (L)	40,5±8,1	36,2±7,7	0,05
Agua intracelular (L)	20,9±4,5	19,3±4,5	ns
Agua extracelular (L)	19,6±3,8	16,9±3,4	0,06
Índice IC/EC	1,0±0,1	1,1±0,2	ns
Índice masa magra (Kg/m ² SC)	16,1±3,1	15,2±3,2	ns
Índice masa grasa (Kg/m ² SC)	15,4±4,5	15,2±6,4	ns
Ángulo de fase (°)	5,2±0,7	5,6±0,9	ns

CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE

Al analizar el porcentaje de pacientes con sobrehidratación según el grado de ERC, el % de pacientes con expansión del VEC era de 56% en los pacientes con ERC estadio 2, 58% en los pacientes en estadio 3 y 80 % en los pacientes en estadio 4. Incluso en las primeras etapas de la enfermedad renal crónica más de 50% de los pacientes con HTA resistente tenían expansión de ECV (Figura 8).

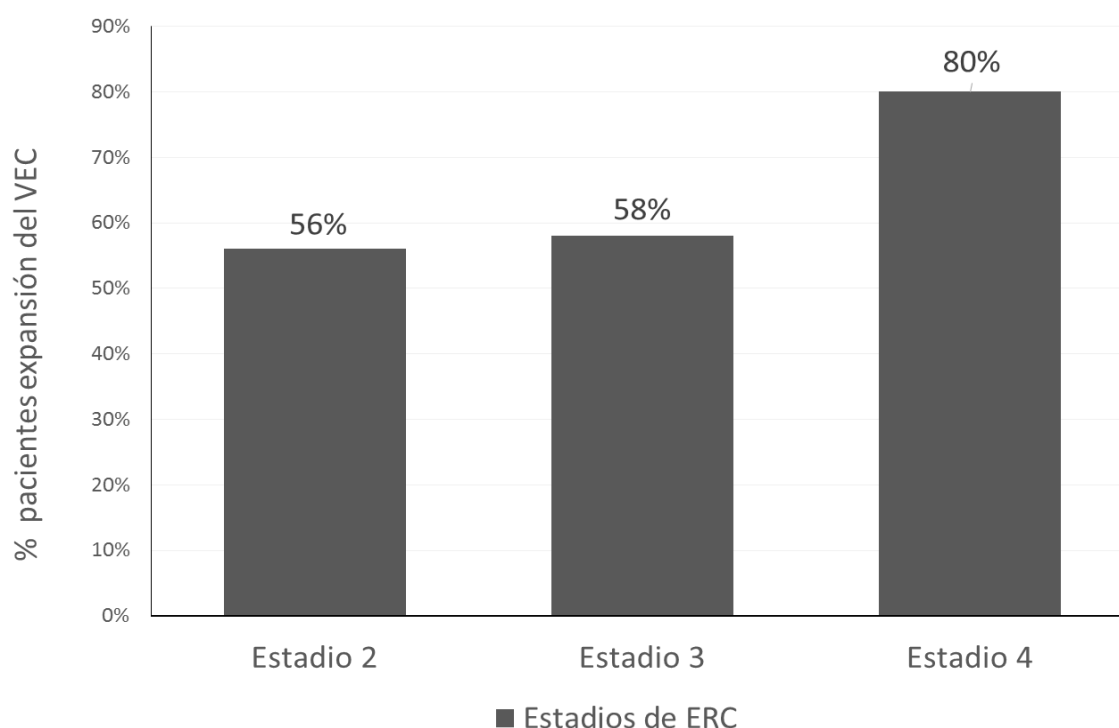


Figura 8: Porcentaje de pacientes con expansión del VEC en los distintos estadios de ERC

La Tabla 10 muestra las características de los pacientes con y sin expansión de ECV al inicio del estudio. La sobrehidratación fue más frecuente en los diabéticos (66% vs 45%, $p < 0,01$) y en aquellos pacientes con mayor albuminuria (cociente albúmina-creatinina en orina, 745 ± 901 vs 328 ± 450 mg/g; $p < 0,01$). Los pacientes con expansión del VEC tenían un NT-proBNP basal más elevado, 495 ± 321 vs 104 ± 82 ng/l, $p < 0,01$.

CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE

Tabla 10: Características basales de los pacientes con HTA resistente con y sin expansión del VEC

	Expansión VEC (n=30)	No expansión VEC (n=20)	P
Edad (años)	68±10,6	68,6±10,3	ns
Sexo (varones %)	22 (73)	12 (60)	ns
DM (%)	20 (66)	9 (45)	<0,01
IMC (Kg/m ²)	32,2±5,6	30,5±5,2	ns
PAS (mm Hg)	169,2±8,1	164,2±8,7	ns
PAD (mm Hg)	84,9±9,3	84,5±9,9	ns
Nº fármacos antihipertensivos	3,9±1	3,7±0,5	ns
Clase fármaco antihipertensivo (%)			
IECAS ó ARAII	29 (96%)	18 (90%)	ns
Betabloqueantes	20 (66%)	13 (65%)	ns
Calcioantagonistas	24 (80%)	17 (85%)	ns
Diuréticos	30 (100%)	20 (100%)	ns
Otros	14 (46%)	11 (55%)	ns
FGe (ml/min/1.73m ²)	47,9±20,9	54,9±24,5	ns
Índice albumina/Cr orina (mg/g)	745±901	328±450	<0,01
Na orina 24 horas (mEq)	170±35	178±31	ns
Aldosterona plasmática (ng/dl)	22,1±8,9	16,4±9,4	0.06
NT- pro BNP (ng/l)	495±321	104±82	<0,01

En cuanto al tratamiento diurético, básicamente en el grupo de pacientes sin expansión del VEC, 7 pacientes (35%) recibían furosemida, con una dosis media de 30±10 mg y 13 pacientes (65%) recibían una dosis media de 12,5 ± 5 mg de hidroclorotiazida. En el grupo de pacientes con expansión del VEC, 13 pacientes (43%) recibían furosemida con una dosis media de 40±10 mg y 17 pacientes (57%) recibieron una dosis media de 18,75±7,5 mg de hidroclorotiazida. Al final del seguimiento a los 6 meses, el tipo y la dosis de tratamiento con diuréticos se mantuvieron sin cambios en pacientes sin expansión del VEC. Sin embargo, en los pacientes con expansión del VEC que recibían una tiazida hubo que cambiar a un diurético de asa con el fin de aumentar la eficacia de la terapia diurética. En este grupo de pacientes,

CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE

al final del seguimiento todos estaban en tratamiento con diuréticos del asa (furosemida): 7 pacientes (23%) tomaban 40 mg de furosemida, 18 (60%) estaban tomando 80 mg y 5 (17%) 120 mg. En los pacientes sin sobrecarga de volumen, se añadió otro fármaco antihipertensivo para el control de la PA: doxazosina en 13 pacientes, un bloqueador del canal de calcio dihidropiridínico en 3 pacientes y otro fármaco antihipertensivo de diferentes clases en 4 pacientes.

A los 6 meses de seguimiento, tras realizar ajuste de la medicación antihipertensiva, la PA sistólica disminuyó en $21,4 \pm 7,1$ mm de Hg (de $169,2 \pm 8,1$ a $147,8 \pm 7,7$ mmHg) en el grupo de pacientes con expansión del VEC, (a los que se les había intensificado el tratamiento diurético), en comparación con un descenso de $9,4 \pm 3,4$ mm de Hg (de $164,2 \pm 8,7$ a $154 \pm 7,1$ mmHg) en el grupo de pacientes sin expansión del VEC, $p < 0,01$, (a los que se les había añadido otro fármaco antihipertensivo). La PA diastólica se redujo $4,7 \pm 6,7$ mmHg en pacientes sobrehidratados y $3,5 \pm 3,7$ mmHg en pacientes sin sobrehidratación ($p = 0,3$) (Figura 9).

CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE

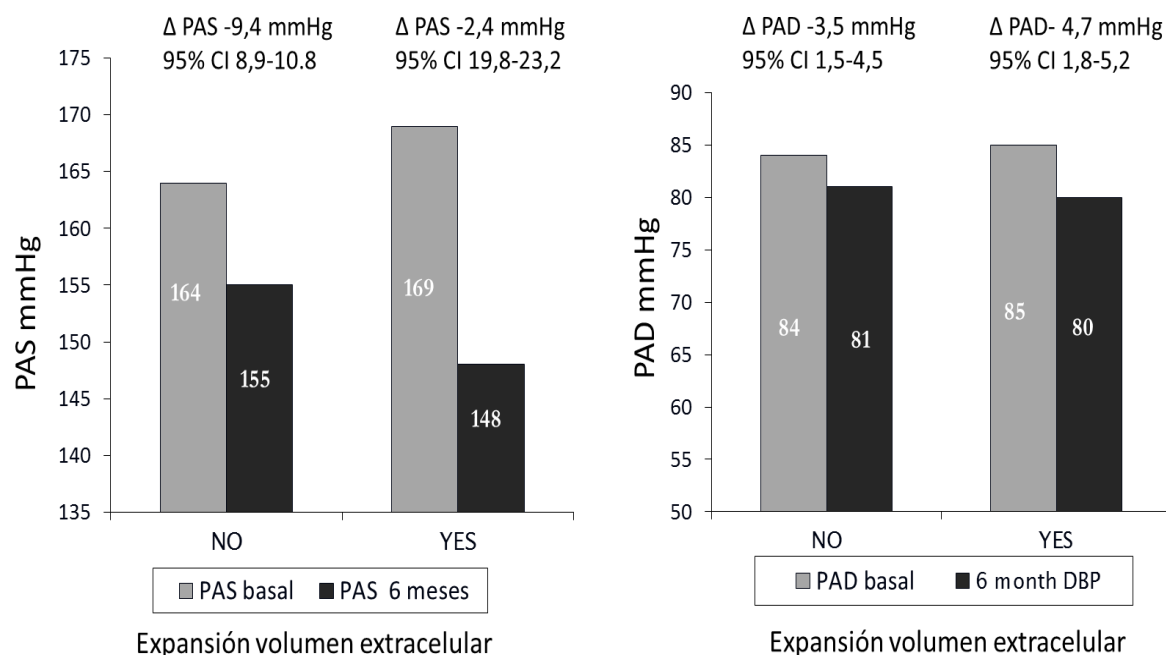


Figura 9: PA basal y a los 6 meses comparando el grupo de pacientes con expansión VEC (tratados con intensificación diurética) y el grupo de pacientes sin expansión VEC (tratados con otro fármaco antihipertensivo no diurético)

11 pacientes alcanzaron el objetivo de la PA <140/90 mmHg a los 6 meses (9 pacientes del grupo de intensificación diurética y 2 pacientes en el grupo de pacientes sin sobrehidratación en los que se añadió otro fármaco antihipertensivo). Durante el seguimiento, fue necesario aumentar el número de fármacos antihipertensivos en pacientes sin expansión de volumen ($3,7 \pm 0,5$ a $4,3 \pm 0,6$, $P < 0,01$), mientras que en los pacientes con expansión del volumen, el número de medicamentos antihipertensivos se mantuvo estable ($3,9 \pm 1$ a $3,7 \pm 0,9$, $P = 0,6$).

En los pacientes tratados con intensificación diurética, se observó una reducción media de $1,9 \pm 0,9$ kg en el peso corporal y una disminución del agua corporal total de $1,9 \pm 1,1$ l, sin objetivarse cambios significativos en estos parámetros en el grupo de pacientes no tratados con diuréticos. La reducción en el agua corporal total de estos pacientes fue a expensas de

CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE

una disminución en el agua extracelular que disminuyó de media, $1,9 \pm 1,1$ L, tras el ajuste diurético. No se observaron cambios significativos en el agua intracelular en ninguno de los dos grupos.

En el grupo de pacientes sometidos a intensificación diurética, observamos un descenso significativo de los valores de NT-proBNP a los 6 meses, de 495 (149-1150) a 180 (101-508) ng/l, $p < 0,01$, mientras que en el otro grupo de pacientes sin expansión del volumen extracelular (que presentaban niveles basales más bajos de NT-proBNP) estos valores permanecieron estables, 104 (41-260) a 99 (38-250) ng/l, $p = 0,12$.

El FG no se modificó significativamente en ninguno de los grupos al final del seguimiento ($-1,6 \pm 0,5$ ml / min en el grupo tratado con diuréticos frente a $-0,9 \pm 0,4$ ml / min en el grupo normohidratado).

4.4.- DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que la intensificación de la terapia con diuréticos en pacientes con HTA resistente y expansión del VEC medido por BIS reduce eficazmente la PA.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la expansión del volumen extracelular es la principal causa de resistencia al tratamiento antihipertensivo y un adecuado tratamiento diurético es fundamental para el control de la PA en estos pacientes. Pero muchas veces detectar clínicamente esta sobrecarga de volumen es difícil y además un tratamiento diurético muy intensivo puede afectar negativamente a la función renal por ello es muy útil en la práctica clínica habitual el empleo de herramientas que ayuden a medir la sobrehidratación que permitan ajustar el tratamiento diurético

La BIS es un método útil para el estudio de la composición corporal y se está utilizando en pacientes en diálisis para ajuste del peso seco y para la determinación de la composición corporal¹⁴³. En pacientes hipertensos se ha realizado algún estudio sobre la utilidad de esta técnica para guiar el tratamiento diurético, pero en pacientes con ERC no sometidos a diálisis se ha utilizado muy poco la BIS. El primer estudio donde se demostró la utilidad de la técnica en pacientes hipertensos fue el estudio de Tale y cols¹²⁰ en el que el grupo de pacientes tratados en base a medidas hemodinámicas comparado con el de tratamiento convencional mejoró en conseguir el control objetivo de PA (56% vs 33%, $p<0,05$). Posteriormente se publicó el estudio de Smith y cols en el que estudiaron 164 pacientes hipertensos no controlados y observaron que el grupo en el que se ajustó el tratamiento diurético con BIS presentó mejor control de la PA (alcanzaron el objetivo de PA 77% vs 57%, $p<0,01$ tras tres meses de tratamiento)¹⁴⁴. Más recientemente se ha publicado un metaanálisis en el que se han incluido 5 estudios con un total de 759 pacientes donde se confirma un mejor control de la PA en los pacientes en los que se utilizó la BIS para ajustar el tratamiento antihipertensivo¹⁴⁵. En pacientes en hemodiálisis la

CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE

sobrehidratación también se asocia con hipertensión no controlada y la corrección de esta sobrehidratación con el ajuste del peso seco usando la BIS permite un mejor control de la presión arterial en este grupo de pacientes^{146 147}. En nuestro estudio, observamos resultados similares en pacientes con ERC no sometidos a diálisis. Una reducción de la expansión del VEC lograda mediante la intensificación de la terapia diurética fue capaz de reducir de forma efectiva la PA. Los pacientes presentaron función renal estable tras el ajuste del diurético por lo que el uso de la BIS nos permitió identificar a los pacientes con hipertensión resistente y expansión del VEC que se podían beneficiar de incrementar la terapia diurética para reducir la PA sin cambiar el FGe. En un estudio de Vasavada y cols¹⁴⁸, también realizado en pacientes hipertensos con ERC, estudiaron el efecto de añadir un diurético del asa al tratamiento y observaron por BIS una reducción del agua extracelular de 1,7 L (IC 95% 1,2-2,2 L), resultado muy similar al nuestro en el que los pacientes perdieron de media $1,9 \pm 1,1$ L tras la intensificación diurética. Estos autores encontraron una reducción de la PAS en torno a 10 mmHg, muy inferior a la reducción media de 21,4 mmHg de PAS que experimentaron nuestro grupo de pacientes. Este hecho puede estar en relación con que en nuestros pacientes se intensificó de forma progresiva la dosis de diurético según los resultados de la BIS lo que permitió optimizar el efecto antihipertensivo y sin embargo, en el estudio de Vasavada se añadió solo una dosis fija de diurético al inicio del estudio

Los pacientes con diabetes y proteinuria son más propensos a tener sobrehidratación. Este hecho ya ha sido descrito en estudios previos. Los pacientes con DM y proteinuria suelen presentar una mayor retención hidrosalina así como estimulación del sistema renina-angiotensina, mecanismos responsables de la resistencia al tratamiento antihipertensivo.¹⁴⁹ La ERC es otro factor de riesgo para presentar un inadecuado control de la PA. En el ensayo clínico ALLHAT, la ERC (definida como la creatinina sérica $> 1,5$ mg / dl) fue un potente predictor para no alcanzar el objetivo de presión arterial³⁰. En los pacientes con enfermedad renal crónica, se produce un incremento en la retención de sodio y de agua, aumento de la actividad de la renina-angiotensina y estimulación del

CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE

sistema nervioso simpático. Estos mecanismos, especialmente la expansión de volumen, están presentes en los estadios más avanzados de enfermedad renal crónica y se acentúan según cae el FGe⁴³. Sin embargo, llama la atención en nuestros resultados que más del 50% de los pacientes con HTA resistente y sobrehidratación, no tienen una ERC avanzada sino leve, beneficiándose también de la intensificación tratamiento con diuréticos para controlar la PA. En el trabajo de Hung y cols en el que realizaron BIS a pacientes con distintos grados de ERC, observaron que más del 50 % de los pacientes presentaban sobrecarga de volumen independientemente del estadio de ERC¹⁰⁶. Este hecho refuerza la importancia de un correcto tratamiento diurético para el control de la PA desde las fases más tempranas de la ERC.

Los pacientes con expansión del volumen extracelular presentaron niveles más elevados NT-proBNP y tras la reducción del agua extracelular con la intensificación diurética, este marcador de insuficiencia cardiaca disminuye. Este péptido se encuentra elevado en pacientes con sobrecarga de volumen, disfunción ventricular, pero también se eleva en pacientes con ERC, por lo que su interpretación en este grupo de población hay que realizarla con precaución¹⁵⁰. En un trabajo de nuestro grupo¹⁵¹ observamos que los niveles de NT-proBNP aumentaban de forma significativa e independiente a medida que caía el FGe (Estadio 1 y 2: 219 ± 503 , estadio 3: 820 ± 1863 y estadio 4: 1799 ± 5168 pg/ml). Aun así en nuestro estudio, para igual grado de ERC, los niveles de NT-proBNP eran más elevados en pacientes con sobrecarga de volumen y además disminuyeron al reducir el VEC. Por lo tanto podría ser un buen marcador de expansión de volumen que nos indicaría cuando intensificar terapia diurética sin tener que recurrir a un procedimiento más sofisticado y no siempre disponible, como es la BIS. Son necesarios estudios para establecer los puntos de corte para este péptido según los estadios de ERC y así poder interpretar mejor sus resultados.

Datos de diversos estudios sugieren una asociación entre la HTA resistente, hiperaldosteronismo y síndrome metabólico¹⁵². En estos pacientes, el uso de antagonistas de la aldosterona como la espironolactona ha demostrado

CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE

gran eficacia para reducir la PA. En el estudio ASCOT, la adición de espironolactona como un antihipertensivo de cuarta línea en pacientes con HTA resistente no controlada redujo la presión arterial de media 21.9 / 9.5 mmHg. Nosotros observamos una reducción similar en la PA sistólica de 21,4 mmHg en nuestros pacientes tras la administración de furosemida. Nuestros datos nos llevan a preguntarnos si el bloqueo de la aldosterona es necesario para controlar la HTA resistente o si favorecer la natriuresis y la disminución de volumen intravascular con cualquier otro diurético es igualmente eficaz. El tratamiento diurético con tiazidas ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la hipertensión, incluso en pacientes con ERC avanzada, estadios 4 y 5 Dussol y cols⁵⁴ e compararon el tratamiento con furosemida, hidroclorotiazida y la combinación de ambos en pacientes hipertensos con ERC avanzada. Observaron que ambos diuréticos eran eficaces promoviendo la natriuresis y descendiendo la PA y los mejores resultados los obtuvieron con la combinación de ambos fármacos. Agarwal y cols⁵⁵ añadieron 25 mg de clortalidona al tratamiento antihipertensivo de pacientes con ERC, observando un descenso de PAS en torno a 10 mmHg y una reducción del volumen. Estos hallazgos sugieren que promover la natriuresis y descender el VEC con cualquier diurético en pacientes con ERC es importante para reducir la PA y que las tiazidas tienen utilidad incluso en pacientes con ERC avanzada. Morales y cols¹⁵³ utilizaron 3 regimenes de diuréticos distintos en pacientes con ERC (hidroclorotiazida, espironolactona e hidroclorotiazida + amiloride) sumados al tratamiento basal con BSRA, y observaron que los 3 reducían de forma significativa las cifras de PAS (5 mmHg, 5 mmHg y 7 mmHg, respectivamente), además de reducir la albuminuria. Pero no todos los estudios realizados con tratamiento diurético en pacientes hipertensos con ERC tienen resultados favorables. Khan y cols realizaron un estudio en 312 pacientes con ERC, observando que los pacientes tratados con diuréticos presentaban un descenso más rápido del FGe y mayor riesgo de necesitar terapia renal sustitutiva, a pesar de que el 72,6% de estos pacientes presentaban hipervolemia¹⁵⁴. Y es que los diuréticos son antihipertensivos muy eficaces, pero deben utilizarse con precaución.

CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE

Los niveles de aldosterona plasmática, aunque en muchos pacientes se encontraban elevados, no fueron diferentes entre los pacientes con y sin expansión de volumen. Sin embargo, Gaddam y cols estudiaron 279 pacientes con HTA resistente y 53 controles (pacientes hipertensos no resistentes) y los pacientes con HTA resistente presentaban mayor expansión del VEC y niveles más elevados de aldosterona⁴⁰. El tratamiento diurético puede aumentar los niveles de aldosterona, y el hecho de que todos los pacientes reclutados en nuestro estudio lo recibieran, podría haber influido en que no encontráramos diferencias en los niveles de aldosterona en relación con la expansión del volumen.¹⁵⁵ . El exceso de aldosterona se ha asociado con resistencia a la insulina, inflamación, estrés oxidativo y retención de sodio. Estos procesos contribuyen al desarrollo de una hipertensión resistente al tratamiento médico antihipertensivo¹⁵⁶.

Aunque nuestro estudio presenta limitaciones, por el número reducido de pacientes, y el corto periodo de seguimiento, muestra la importancia de la expansión del VEC en el desarrollo de HTA refractaria desde los estadios más iniciales de ERC y la utilidad de la BIS como herramienta para optimizar el tratamiento diurético y mejorar el control de la PA. Son necesarios estudios más amplios que confirmen nuestros resultados y con un seguimiento a largo plazo, para poder analizar si estas estrategias son capaces de mejorar la morbi-mortalidad cardiovascular de los pacientes con ERC e HTA resistente.

4.5.- CONCLUSIONES

- 1) El aumento del VEC es frecuente en los pacientes con ERC e HTA resistente, incluso en estadios iniciales de la ERC.
- 2) Los pacientes con diabetes y proteinuria severa son más propensos a desarrollar expansión de VEC.
- 3) La BIS es potencialmente un método útil para identificar a los pacientes con ERC y sobrecarga de volumen y puede ayudar como guía para ajustar el tratamiento diurético.
- 4) El ajuste del tratamiento diurético guiado por BIS en pacientes con HTA resistente reduce de forma eficaz las cifras de PA
- 5) Los niveles de NT-proBNP son un buen marcador de expansión de volumen en pacientes con ERC. Dicho marcador disminuye tras tratamiento diurético intensivo en pacientes con expansión de volumen extracelular.

CAPÍTULO 4: UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA PARA EL AJUSTE DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN PACIENTES CON ERC E HTA RESISTENTE

**CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL
CONTROL DE LA PA DE LA
INTENSIFICACIÓN CON
DIURÉTICOS DEL ASA O
ANTAGONISTAS DE LA
ALDOSTERONA EN PACIENTES
CON HTA RESISTENTE**

**CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON
DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON
HTA RESISTENTE**

CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

5.1.- OBJETIVO

No hay consenso establecido sobre cuál es el mejor agente terapéutico para utilizar como cuarta línea de tratamiento en pacientes con HTA resistente.

El objetivo del estudio fue evaluar el efecto sobre el control de la presión arterial de dos medidas: 1) intensificar el tratamiento con diuréticos de asa (furosemida) o 2) añadir un antagonista de la aldosterona (espironolactona) en pacientes con HTA refractaria

Los objetivos secundarios fueron: 1) evaluar el efecto de los dos tratamientos sobre la función renal y la proteinuria, 2) evaluar los factores asociados al control de PA, 3) evaluar la relación entre los niveles de PTH y aldosterona y el efecto del tratamiento con espironolactona en los niveles de PTH y 4) Evaluar la seguridad y efectos secundarios de ambos tratamientos.

5.2.- PACIENTES Y MÉTODOS

Población del estudio

Se incluyeron 30 pacientes con HTA resistente de la consulta externa de Nefrología. La HTA resistente se definió como una presión arterial $\geq 135 / 85$ mmHg registrada en la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA), a pesar de la adherencia al tratamiento con tres fármacos antihipertensivos a dosis plenas incluyendo un diurético. Los pacientes fueron seleccionados entre enero de 2013 y diciembre de 2013. Se excluyeron los pacientes con

CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

los siguientes criterios: 1) pacientes con causas secundarias de la hipertensión arterial, como estenosis arteria renal, pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) o alteraciones hormonales; 2) pacientes con FGe <30 ml / min por $1,73$ m² calculado mediante la fórmula CKD-EPI; 3) pacientes con niveles basales de potasio > 5 mEq/L; 4) embarazo o lactancia materna y la no utilización de ningún método anticonceptivo eficaz en mujeres en edad fértil; 5) pacientes con conocida hipersensibilidad previa a la espironolactona o furosemida; 6) pacientes no estables o con hospitalización durante los 3 meses antes de las determinaciones basales. Se calculó el tamaño de la muestra sobre la base de los estudios basados en el efecto del tratamiento con diuréticos en el control de la presión arterial en pacientes con hipertensión resistente. Se utilizaron los datos de: 1) El estudio ASCOT en el que se añadió espironolactona al tratamiento antihipertensivo en pacientes con hipertensión resistente con lo que disminuyó la PA un promedio de $21,9 / 9,5$ mmHg 2) Datos de nuestro grupo del estudio previo realizado, en el que se estudió el efecto del aumento de la dosis de furosemida en pacientes con hipertensión secundaria a la expansión de volumen y ERC, donde la presión arterial sistólica (PAS) se redujo un promedio de $21,4 \pm 7,1$ mmHg. Aceptando un riesgo alfa de 5%, un riesgo beta de 20% en un contraste bilateral y la estimación de una pérdida de 10%, se requirieron 30 sujetos para detectar una diferencia igual o mayor que 10 mm Hg en PAS. Se asume una desviación estándar común de 10 mmHg y correlación coeficiente entre la medida inicial y la final de 0,2.

Métodos

El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes. Inicialmente se ajustó el tratamiento basal de los pacientes con HTA resistente utilizando los criterios de práctica clínica habitual del médico

CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

responsable, basados en las guías de referencia de las principales sociedades científicas para el tratamiento de la HTA¹⁴⁵. Una vez ajustado el tratamiento antihipertensivo habitual si no se conseguía alcanzar el objetivo de PA se añadió furosemida 40 mg / día o espironolactona 25 mg / día para mejorar el control de la presión arterial. El nuevo medicamento se asignó de acuerdo a criterios clínicos siguiendo las directrices de buena práctica clínica. Se realizó un estudio observacional prospectivo. Quince pacientes fueron asignados de forma aleatoria al grupo de furosemida y 15 para el grupo de espironolactona. Se realizaron visitas rutinarias de seguimiento al inicio, en el 1º, 3º y 6º mes. Se analizaron variables demográficas como la edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, dislipidemia, y la historia de enfermedad cardiovascular). Se tomaron muestras de sangre (hemograma completo y bioquímica) y muestras de orina de 24 horas (albuminuria, y excreción urinaria de urea, creatinina, sodio, y potasio) en cada visita después de un ayuno durante la noche. Se instruyó a los pacientes para realizar la recolección de orina de 24 horas de forma adecuada: el paciente desecha su primera orina de la mañana del día de la recolección y posteriormente empieza a recolectar las muestras de orina en un envase plástico todo el día, incluida la primera orina de la mañana del día siguiente. Los parámetros bioquímicos se realizaron según métodos rutinarios, La actividad de la renina plasmática, aldosterona en plasma, y la relación aldosterona / renina se midieron al inicio del estudio, a los 3 y 6 meses. Los niveles de aldosterona plasmática se midieron utilizando un inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA) para la determinación cuantitativa de aldosterona en muestras de suero humano, (DIASorin ImmunoAssays SA, Stillwater, MN – USA). La actividad de renina plasmática se midió mediante radioinmunoensayo de angiotensina I generada, (DIASorin ImmunoAssays SA, Stillwater, MN – USA). El FGe se calculó utilizando la fórmula CKD-EPI. La PTH intacta se midió utilizando un método estándar automatizado de inmunoensayo de quimioluminiscencia (Immulite 2000, Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, California),

CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

Con el fin de aumentar la precisión de medida de la PA se utilizó la monitorización ambulatoria (MAPA) de 24 horas con un dispositivo validado al inicio del estudio, a los 3 meses y a los 6 meses. Se utilizó el modelo de validado de brazo con modo de medida oscilométrico WatchBP O3, MICROLIFE. La PA media durante el día se calcula a partir de los valores medidos entre las 09.00 y las 21.00 horas; la PA nocturna con el promedio de la PA a partir de los valores medidos entre las 01.00 y 06.00; y el promedio de PA de 24 horas se calcula a partir de todos los valores registrados en la MAPA. El perfil circadiano normal se caracteriza por del descenso de entre un 10-20% de las cifras de PA nocturna frente a las cifras de PA diurnas o de actividad (perfil *dipper*). La ausencia del descenso de las cifras de PA nocturnas < 10% se consideró un patrón *no dipper*. El patrón *riser* se consideró cuando la media de los valores de PA nocturnos fue superiores a la media de los diurnos.

Los eventos adversos relacionados con la medicación fueron evaluados en cada visita de seguimiento. Los criterios para la finalización del estudio y la suspensión del medicamento fueron hipotensión sintomática, los niveles de potasio sérico > 6 mEq / L, desarrollo de fracaso renal agudo (FRA) definida por un aumento de la creatinina sérica basal de al menos 44,2 mmol / L (0,5 mg / dl) , una disminución del aclaramiento de creatinina de al menos 50% o la necesidad de terapia de reemplazo renal, cualquier efecto adverso secundario relacionado y atribuible a la medicación administrada o a petición del paciente. Definimos la hiperpotasemia leve como potasio sérico entre 5,0-5,5 mEq/L y en estos casos los pacientes recibieron tratamiento con resinas de intercambio catiónico, insistiendo en la realización de una dieta pobre en alimentos con alto contenido en potasio

Análisis estadístico

Para el análisis se aplicó estadística descriptiva estándar. Las variables continuas se describen mediante la media o la mediana. Las variables

CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

categorías se describen como el número de casos y los porcentajes de las categorías. Los efectos de la intensificación del tratamiento diurético con furosemina o espironolactona se evaluaron usando una prueba t pareada de las diferencias entre los valores basales y a los 6 meses. Se utilizó la prueba t para comparar las medias de las variables continuas con distribución normal para muestras relacionadas e independientes. Las pruebas no paramétricas se utilizaron para comparar las medias de las variables continuas sin distribución normal. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis se realizó con el programa SPSS, versión 11.0.

Nuestro criterio de valoración principal fue la diferencia en el promedio de PA de 24 horas entre los grupos durante 6 meses de tratamiento en pacientes con HTA resistente. Las variables secundarias fueron los cambios en el FGe, proteinuria y perfil de seguridad en pacientes con enfermedad renal crónica.

5.3.- RESULTADOS

La PA al inicio del estudio de los pacientes incluidos fue de $162 \pm 8/90 \pm 6$ mmHg, y el número medio de fármacos antihipertensivos que recibían era de $4,1 \pm 0,9$ por paciente. La edad media fue de $66,3 \pm 9,1$ años, el 70% de los pacientes eran varones y el 56,7% eran diabéticos. La media FGe fue de $55,8 \pm 16,5$ ml / min por $1,73$ m².

De los 30 pacientes incluidos 15 pacientes recibieron espironolactona (25 mg/día) y los otros 15 pacientes furosemina (40 mg/día) para mejorar el control de sus cifras de PA. Las características basales de los pacientes en los grupos de tratamiento se muestran en la Tabla 11. No hubo diferencias significativas entre los grupos en las características demográficas basales, PA inicial, el tratamiento antihipertensivo, los parámetros basales de la analítica de suero y orina, el FGe, y los niveles de aldosterona. El único

**CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON
DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON
HTA RESISTENTE**

parámetro diferente fue los niveles de K basal, más bajos en los pacientes que recibieron tratamiento con espironolactona.

Tabla 11: Características basales de los pacientes en el grupo de furosemida y espironolactona

	Furosemida (n=15)	Espironolactona (n=15)	P
Edad (años)	67,2±7,1	65,4±10,9	ns
Sexo (% varones)	11 (73,3)	10 (66,7)	ns
Diabetes mellitus (%)	10 (66,7)	7 (46,7)	ns
IMC (Kg/m ²)	29,6±3,9	33,1±7,6	ns
PAS (mm Hg)	162±7,9	163,6±8,6	ns
PAD (mm Hg)	88,8±6,8	91,6±6,8	ns
Nº fármacos antihipertensivos/paciente	3,9±1	3,7±0,5	ns
FGe (ml/min/1.73m ²)	50,3±16	61,4±15,6	ns
Tipo de antihipertensivo			
IECA o ARAII	15 (100%)	15 (100%)	ns
B bloqueantes	9 (60%)	10 (66,7%)	ns
Calcioantagonistas	14 (93,3%)	14 (93,3%)	ns
Diuréticos	15 (100%)	15 (100%)	ns
Índice albumina/creatina orina (mg/g)	414±584	173±268	ns
Potasio plasmático (mEq/L)	4,4±0,4	3,9±0,22	<0.01
Bicarbonato plasmático (mEq/L)	23,6±2,7	24,1±2,6	ns
Acido úrico (mg/dl)	6,9±0,9	7,4±1,1	ns
Aldosterona plasmática (ng/dl)	15,2±4	16,5±6,2	ns
Ratio aldosterona/renina	21,3±25	16,4± 14	ns

CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

A los 6 meses del ajuste del tratamiento, en los pacientes tratados con espironolactona la presión arterial sistólica disminuyó en $24 \pm 9,2$ mmHg (de $163,6 \pm 8,6$ a $139,6 \pm 8,1$ mmHg), en comparación con un descenso de $13,8 \pm 2,8$ mmHg (de $162 \pm 7,9$ a $148 \pm 6,4$ mmHg) en el grupo de furosemida ($p < 0,01$). La PA diastólica se redujo $11 \pm 8,1$ mmHg en el grupo de espironolactona y $5,2 \pm 2,2$ mmHg en el grupo de furosemida ($p < 0,01$) (Fig. 10). Se observó una reducción significativa en la presión del pulso en los dos grupos a los 6 meses, aunque esta reducción fue mayor en el grupo que recibió espironolactona ($13 \pm 6,7$ mmHg frente a $8,5 \pm 3,7$ mmHg, $p < 0,01$). Ocho pacientes (37,8%) alcanzaron el objetivo de la PA $< 135/85$ mmHg a los 6 meses (6 pacientes [40%] en el grupo de espironolactona y 2 pacientes [13%] en el grupo de furosemida $p < 0,01$).

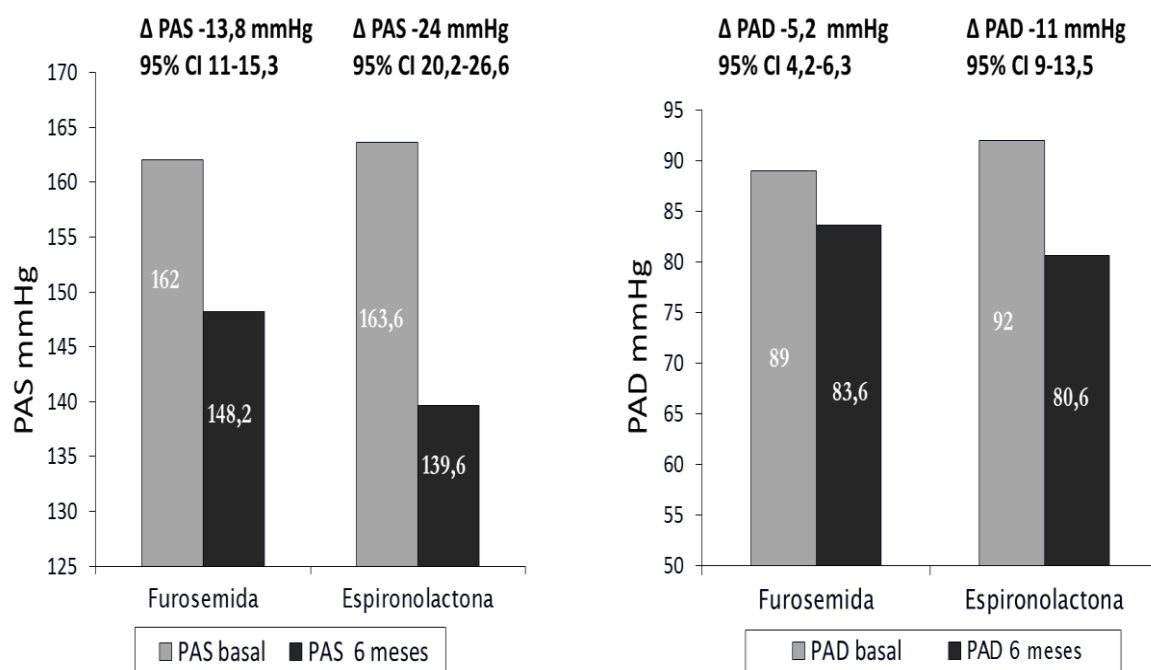


Figura 10: PA basal y a los 6 meses del grupo de pacientes tratados con furosemida y del grupo tratado con espironolactona

CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

Basalmente, el 60% de los pacientes presentaba en la MAPA un patrón no-dipper, el 20% un patrón riser y un 20% un patrón dipper. A los 6 meses tras el ajuste del tratamiento, observamos un descenso de los pacientes con patrón no dipper a 53,3% y riser a 13,3% y en cambio aumentaron los pacientes con un patrón dipper al 33,3%.

No se observaron cambios significativos en el FGe en ninguno de los grupos a los 6 meses. Al final del seguimiento, el FGe se había reducido en $1 \pm 3,6$ ml/ min/ $1,73 \text{ m}^2$ en los pacientes que recibieron espironolactona y $0,46 \pm 1,5$ ml / min/ $1,73 \text{ m}^2$ en los pacientes que recibieron furosemida ($p = 0,36$).

El tratamiento con espironolactona redujo la albuminuria; de media se redujo el índice de albúmina / creatina en orina de 173 ± 268 mg/g a 14 ± 24 mg/g a los 6 meses, $p < 0,01$. No se observaron cambios en el grupo de furosemida con respecto a proteinuria durante el período de seguimiento. No se detectaron cambios significativos en ninguno de los grupos en los niveles de HbA1c, bicarbonato o sodio plasmático.

Tras el ajuste de tratamiento diurético, en ambos grupos observamos un incremento en los niveles de aldosterona a los 3 meses: en el grupo de furosemida observamos un incremento en los niveles de $15,2 \pm 4$ a $17,3 \pm 4,9$ ng/dl ($p < 0,01$) y en grupo que recibió espironolactona de $16,5 \pm 6,2$ a $17,9 \pm 6,4$ ng/dl. A los 6 meses del tratamiento los niveles de aldosterona permanecieron estables en los 2 grupos: $17,1 \pm 5,1$ ng/dl y $17,5 \pm 6,1$ ng/dl respectivamente.

No encontramos diferencias significativas en el IMC de los 2 grupos de pacientes: en el grupo que recibió furosemida el IMC medio fue de 29,6 y en el grupo de espironolactona de 33,1 ($p = 0,32$). Ni tampoco encontramos diferencias en los niveles basales de aldosterona: $15,2 \pm 4$ ng/dl en el grupo de furosemida y $16,5 \pm 6,2$ ng/dl en el grupo de espironolactona, $p = 0,21$. Encontramos una relación directa entre el IMC y los niveles de aldosterona (Coeficiente de Pearson: 0,64 y $p < 0,01$). A los 6 meses de seguimiento no observamos que los pacientes con mayor IMC tuvieran un descenso mayor en la cifras de PA con respuesta al tratamiento con espironolactona, $p = 0,09$.

CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

Realizamos un modelo de regresión logística múltiple para identificar las variables asociadas a la obtención del objetivo de PA <135/85 mmHg a los 6 meses y sólo el tratamiento con espironolactona se asoció con el control de la PA (Tabla 12) en el modelo de regresión ajustado para edad, sexo, índice de masa corporal, la diabetes mellitus, la PA sistólica y diastólica basales, el FGe, número de fármacos antihipertensivos, y los niveles de aldosterona basales.

Tabla 12: Modelo de regresión multivariante de los factores asociados al control de la PA a los seis meses de seguimiento

	Sig	Exp (B)	CI 95% para Exp (B)
Tratamiento con espironolactona	0,010	1,38	1,22-1,99
Sexo varón	0,133	4,90	0,616-39,2
DM	0,061	7,40	0,913-61,2
Edad	0,052	1,396	0,997-1,954
IMC	0,081	0,374	0,124-1,129
PAS basal	0,064	0,536	0,277-1,036
PAD basal	0,067	2,270	0,945-5,450
Nº fármacos antihipertensivos	0,090	10,814	0,692-169,010
FGe basal	0,259	0,908	0,769-1,073
Niveles aldosterona basales	0,432	1,043	0,976-1,116

Los pacientes incluidos en el estudio presentaron basalmente una PTH media de 141±68 ng/L, niveles de calcio de 9,1±0,49 mg/dl y niveles de fósforo de 3,3±0,31 mg/dl. Como era esperable, los pacientes con FGe más bajo presentaban niveles de PTH más elevados (FGe > 60 ml/min/1.73 m²: 71±33 ng/L y FGe 30- 59 ml/min/1.73 m²: 155±79 ng/L). No encontramos diferencias en los niveles de PTH basales del grupo de espironolactona y furosemida (139±61 y 145±69 ng/L, respectivamente). Encontramos una asociación significativa y positiva entre los niveles de aldosterona y PTH

CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

(Pearson 0,74, $P < 0,01$). El descenso de PTH a los 6 meses del grupo tratado con espironolactona fue mayor que en el grupo tratado con furosemida, aunque este descenso no fue significativo. En el grupo de espironolactona descendió la PTH de 139 ± 61 a 122 ± 58 ng/L y en el grupo de furosemida de 145 ± 69 a 139 ± 65 ng/L, $p = 0,23$.

No se detectaron eventos adversos graves en ninguno de los grupos relacionados con el ajuste del tratamiento. Solo un paciente presentó leve ginecomastia en relación con el tratamiento con espironolactona, pero no obligó a la suspensión del tratamiento. Ninguno de los pacientes fue excluido del estudio debido a hiperpotasemia grave o fracaso renal agudo. 2 pacientes desarrollaron hiperpotasemia leve (potasio sérico 5,0-5,5 mEq/L) y fueron tratados con poliestireno sulfonato cálcico. El nivel de potasio en suero aumentó de media 0,6 mEq/L (de $3,9 \pm 0,2$ a $4,5 \pm 0,3$ mEq/L) en el grupo de pacientes que recibió espironolactona, en cambio en el grupo que recibió furosemida hubo un descenso no significativo de las cifras de potasio (de $4,4 \pm 0,4$ a $4,1 \pm 0,4$ mEq/L). En el grupo de furosemida, se observó un aumento asintomático de los niveles de ácido úrico en suero de $6,9 \pm 0,9$ a $7,6 \pm 0,7$ mg / dl ($p < 0,01$), en el grupo que recibió espironolactona no hubo modificación en la cifras de ácido úrico, de $7,4 \pm 1,1$ a $7,3 \pm 0,9$ mg / dl ($p = 0,41$). Cinco pacientes (33%) presentaron un nivel de ácido úrico > 8 mg / dl, y tuvieron que iniciar tratamiento con alopurinol 100 mg / día.

5.4.- DISCUSIÓN

El tratamiento con espironolactona es más eficaz en el control de PA en comparación con un diurético del asa, furosemida, en pacientes con HTA resistente no controlada. Con el antagonista de los receptores de aldosterona la PA disminuyó en un promedio de 24/11 mmHg en comparación con una bajada de 13,8 / 5,2 mmHg en el grupo que recibió furosemida, a los 6 meses de seguimiento.

La eficacia de la espironolactona en el tratamiento de la HTA resistente se ha demostrado anteriormente en varios estudios. El estudio ASCOT mostró que añadir espironolactona como agente antihipertensivo de cuarta línea en pacientes con HTA resistente no controlada reducía la presión arterial en 21,9 / 9,5 mmHg. En nuestra cohorte de pacientes, se observó una reducción muy similar en las cifras de presión arterial en los pacientes tratados con espironolactona (24/11 mm Hg). Otros estudios más pequeños, también han demostrado la eficacia de la espironolactona en el tratamiento de pacientes con HTA refractaria^{157 158}.

En el trabajo comentado previamente en el capítulo 4, se puso de manifiesto que la intensificación de la terapia diurética con furosemida en pacientes con HTA resistente y expansión del volumen extracelular, medido por bioimpedancia, disminuía la PA de forma eficaz. La intensificación del tratamiento diurético utilizando furosemida en esa cohorte redujo la PA 21,4 / 4,7 mmHg¹³⁴. Actualmente, no se ha alcanzado un consenso sobre cuál es el mejor agente de cuarta línea en el tratamiento de pacientes con HTA resistente no controlada. No existe evidencia sobre si la estrategia basada en el bloqueo de la acción de la aldosterona o la reducción del volumen intravascular mediante la intensificación de la terapia con diuréticos podría ser más eficaz en pacientes con HTA refractaria. Nuestro estudio es el primero que compara ambas estrategias de optimización del tratamiento antihipertensivo mostrando que la espironolactona es superior

CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

a la furosemida para el control de la presión arterial en pacientes HTA resistente.

Utilizamos un diurético de asa (furosemida) en lugar de un diurético tiazídico porque la mayoría de los pacientes incluidos estaban tratados basalmente ya con una tiazida (80% de los pacientes incluidos estaban en tratamiento con diuréticos tiazídicos, antes de la inclusión en el estudio). Además un importante número de los pacientes incluidos tenían enfermedad renal crónica (60% de los pacientes tenían FGe <60 ml / min). En estos pacientes con ERC los diuréticos tiazídicos tienen un efecto limitado para reducir el volumen extracelular. Anteriormente, en el estudio previo comentado, se puso de manifiesto que la reducción del volumen extracelular guiado con bioimpedancia usando un diurético de asa (furosemida) era muy eficaz para reducir la presión arterial en pacientes con HTA resistente y ERC. Esta experiencia previa nos avala para el uso de diuréticos de asa, en vez de tiazidas, en nuestros pacientes con HTA resistente, y la mayoría de ellos con ERC.

Cuando se ha comparado la espironolactona frente a otros antihipertensivos no diuréticos en la optimización del tratamiento de la HTA resistente, los bloqueantes de la aldosterona han resultado superiores reduciendo las cifras de PA, como en el estudio Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2)¹⁵⁹, en el que la espironolactona redujo la PAS 14,4 mmHg, frente a 9,1 mmHg la doxazosina y 8,4 mmHg el bisoprolol.

Tanto la espironolactona como la furosemida fueron capaces de disminuir la presión del pulso durante el seguimiento, aunque la reducción fue significativamente mayor con el tratamiento con espironolactona. En estudios previos se ha encontrado que, además de su efecto diurético, la espironolactona es capaz de reducir la rigidez vascular¹⁶⁰. La espironolactona tiene un efecto más intenso reduciendo las cifras de PA sistólica que diastólica, lo que contribuye a la reducción de la velocidad de la onda de pulso. En Addition of Spironolactone in patients with resistant

CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

arterial hypertension (ASPIRANT)¹⁶¹ observaron que el tratamiento con 25 mg de espironolactona redujo la PAS en 9,8 mmHg frente al placebo, no se modificó de forma significativa la PAD y se redujo la presión de pulso en 5,7 mmHg. Este hecho es relevante ya que la velocidad de la onda de pulso es un factor de riesgo cardiovascular independiente en pacientes mayores de 50 años¹⁶², por lo que el tratamiento con espironolactona podría ser beneficioso en pacientes ancianos donde es más frecuente la HTA sistólica aislada. Otros autores han mostrado que la espironolactona es capaz de reducir la presión de pulso de una forma más eficaz que el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina¹⁶³. Por otro lado, la espironolactona es capaz de reducir la hipertrofia del VI, comparado con otros bloqueantes del sistema renina-angiotensina¹⁶⁴. Debido a estos efectos, la espironolactona parece tener un efecto protector cardiovascular y puede ser capaz de reducir los eventos cardiovasculares¹⁶⁵. En pacientes con insuficiencia cardíaca (ICC) los antagonistas de la aldosterona han demostrado reducir la mortalidad como en el estudio RALES¹⁶⁶ (*Randomized Aldactone Evaluation Study*), en el que la espironolactona, agregada al tratamiento estándar con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, beta bloqueantes, digoxina, diuréticos, demostró su efecto favorable en la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) de grado severo, clase funcional (CF) III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA) con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI). Después de un seguimiento de 24 meses, el estudio fue interrumpido ante los resultados del brazo activo: reducción de la mortalidad, tanto por progresión de la enfermedad como por muerte súbita, en un 30%. También en el estudio EPHESUS¹⁶⁷ (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) en 2003, demostró en 6632 pacientes en el escenario de la disfunción sistólica post infarto agudo de miocardio (IAM), que el bloqueo temprano de la aldosterona con eplerenona (antagonista selectivo de la hormona) más la terapia convencional disminuyen, después de un seguimiento de 16 meses, un 15% la mortalidad global, ($P=0,008$), un 17% la mortalidad cardiovascular ($P=0,005$) y un 21% la muerte súbita ($P=0,03$).

CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

La prevalencia de patrones no dipper y riser en nuestro estudio fue muy elevada, como en otros estudios realizados en pacientes con ERC o HTA resistente. En el trabajo de Hermida RC y cols¹⁶⁸ el 60,6% de los pacientes estudiados con HTA y ERC tenía un patrón no dipper y el 17,6% un patrón riser. En el estudio de Nakai K y cols¹⁶⁹ también realizado en pacientes con ERC, observaron una prevalencia de patrón no dipper del 45% y riser del 35 % de estos pacientes. En nuestro trabajo el ajuste del tratamiento con espironolactona y furosemida, no solo fue eficaz reduciendo las cifras de PA, sino que también mejoró el patrón de PA de estos pacientes, reduciendo el número de pacientes con patrón no dipper y riser e incrementando los pacientes con patrón dipper normal. En otros trabajos, estrategias basadas en el ajuste de la medicación antihipertensiva también fueron capaces de reducir los pacientes con patrones anormales de PA, como el trabajo de Crespo JJ y cols¹⁷⁰, en el que administrar una de las pastillas antihipertensiva por la noche disminuyó el número de pacientes con patrón no dipper del 68,3% al 47,9 % y el de patrón riser de 15,7 a 10,6%.

El hiperaldosteronismo primario es mucho más común de lo que se pensaba en pacientes con HTA resistente¹⁷¹. La espironolactona ha demostrado ser muy eficaz para reducir la presión arterial en estos pacientes con hiperaldosteronismo^{172 173}. En pacientes con HTA resistente se han demostrado niveles elevados de aldosterona y datos de expansión del volumen intravascular (como resultado los péptidos natriuréticos cerebral y atrial están elevados). En estos pacientes los bloqueantes del receptor de mineralocorticoide son de gran eficacia para reducir la PA¹⁷⁴. En nuestra cohorte, no hubo diferencias en los niveles de aldosterona basales entre los grupos y en el estudio multivariante no reveló una asociación entre los niveles de aldosterona sérica basal y el control de la PA. Nuestros datos sugieren que la espironolactona es eficaz para reducir la PA en pacientes con HTA resistente asociada o no a niveles elevados de aldosterona¹⁷⁵. Este hecho ya se objetivó en el estudio de Acelajado y cols¹⁷⁶ en el que reducción de la PA con el tratamiento con espironolactona fue similar en pacientes

CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

con HTA refractaria independientemente de los niveles de aldosterona y renina.

Como en estudios previos¹⁷⁷, encontramos una relación directa entre los niveles de aldosterona y el IMC, pero no observamos una mejor respuesta al tratamiento con espironolactona en los pacientes más obesos, la respuesta al tratamiento fue independiente de los niveles de aldosterona y del IMC. Estudios previos muestran una asociación entre los niveles de aldosterona, la obesidad y la HTA resistente, y en estos pacientes los bloqueantes de la aldosterona han demostrado ser útiles para disminuir la PA¹⁷⁸, pero los resultados de nuestro estudio apoyan que la espironolactona es eficaz en el tratamiento de la HTA resistente independientemente del IMC.

En el grupo que recibió espironolactona, se observó una reducción significativa de la proteinuria en comparación con los pacientes que recibieron furosemida. Este efecto bien conocido de la espironolactona sobre la proteinuria podría ser aún mayor que el de otros bloqueantes del sistema renina-angiotensina y está claramente correlacionado con la capacidad de la espironolactona para reducir la PA e inhibir el sistema renina-angiotensina^{179 180}. Morales y cols observaron que en nefropatías proteinúricas, añadir un antagonista de la aldosterona al tratamiento basal con bloqueantes del sistema renina-angiotensina era capaz de reducir la proteinuria en más de un 50% y que esto tendería a frenar la progresión de la ERC¹⁸¹. En un metaanálisis de Cochrane Database en el que se incluyeron 27 estudios con 1549 pacientes la espironolactona sola o añadida a otros bloqueantes del sistema renina-angiotensina fue capaz de reducir la proteinuria en pacientes con HTA y ERC¹⁸². La proteinuria es uno de los principales factores de progresión de la ERC, por lo que los tratamientos que son capaces de reducirla tiene un potencial efecto nefroprotector, pero hay trabajos en el que los bloqueantes de la aldosterona han empeorado el FGe¹⁸³. En otros estudios se ha visto que este descenso del FGe ocurre al inicio del tratamiento con espironolactona, que se recupera tras las primeras semanas de tratamiento y que a largo plazo parece disminuir la

CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

progresión de la ERC, efecto muy similar al de otros bloqueantes del sistema renina-angiotensina como IECAs o ARAll pacientes¹⁸⁴. En nuestro estudio el descenso del FGe fue similar en los 2 grupos de tratamiento a los 6 meses del seguimiento y no se observó ningún caso de FRA.

Trabajos recientes, como en nuestro estudio, han establecido una asociación entre los niveles de aldosterona y de PTH, observando en pacientes con hiperparatiroidismo primario una alta prevalencia de HTA y un incremento en los niveles de aldosterona¹⁸⁵. Una explicación para este fenómeno es una relación bidireccional entre la corteza adrenal y la glándula paratiroides. El incremento en los niveles de aldosterona, favorece la excreción de calcio en orina y esto reduce los niveles de calcio plasmático, estimulando a la PTH. Por otro lado, los niveles elevados de PTH pueden estimular la formación de aldosterona, al reducir la reabsorción de sodio y calcio a nivel del túbulo proximal, por la expansión del volumen extravascular, y el incremento de calcio en la zona adrenal pone en marcha señales intracelulares que activan al sistema renina-angiotensina y promueven la formación de aldosterona¹⁸⁶. No está claro si el tratamiento con antialdosterónicos es capaz de disminuir los niveles de PTH.. Tomaschitz A y col¹⁸⁷, estudiaron 110 pacientes con hiperparatiroidismo primario que fueron randomizados a tratamiento con eplerenona o placebo, y no observaron efecto del tratamiento sobre los niveles de PTH. En cambio, Hassan M y cols¹⁸⁸, estudiaron pacientes con ERC, y observaron que los pacientes que recibían tratamiento con espironolactona presentaban un descenso significativo de los niveles de PTH además de menos hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca congestiva. En nuestros datos observamos un descenso en los niveles PTH en los pacientes que recibieron espironolactona, pero este descenso no fue significativo probablemente por el pequeño tamaño de la muestra. Este efecto de los bloqueantes de la aldosterona sobre la PTH y el riesgo cardiovascular, deberá ser corroborado con estudios más amplios controlados.

Tanto la furosemina y espironolactona fueron seguras y razonablemente bien toleradas en nuestro estudio. En el grupo de espironolactona, se

CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

observó un aumento en los niveles de potasio en suero, aunque no tuvimos ningún caso de hiperpotasemia tóxica, seguramente en relación con los controles analíticos frecuentes a los que son sometidos nuestros pacientes y a la educación sobre alimentación que se imparte en la consulta de Nefrología. Los pacientes con ERC, especialmente los pacientes diabéticos, tienen un mayor riesgo de hiperpotasemia que la población general por la alta prevalencia de acidosis tubular tipo IV asociada, y por lo tanto requieren un estrecho control de los niveles séricos de potasio. En el estudio de Van Buren y cols¹⁸⁹ se reportó un mayor aumento en los niveles de potasio en suero en pacientes con nefropatía diabética tratados con espironolactona que en los tratados con losartan, a pesar de una excreción urinaria de sodio y de potasio similar, lo que pone de manifiesto la importancia de la homeostasis de potasio extrarrenal en los niveles séricos en esta población seleccionada. En estudios previos se ha demostrado que el riesgo de hiperpotasemia es mayor en pacientes de edad avanzada, con DM, ERC y niveles de K basal más elevados. En estos pacientes es necesario una monitorización estrecha de los niveles de potasio. En nuestra cohorte, uno de los pacientes (6,7%) tratados con espironolactona desarrolló ginecomastia leve, aunque no fue necesario suspender la medicación por ese motivo. Tasas similares de la ginecomastia entorno a un 10% han sido descritas en otros estudios¹⁹⁰. En el grupo de furosemida, se observó un aumento asintomático de los niveles de ácido úrico, un efecto secundario muy frecuente de este tipo de diurético¹⁹¹.

A pesar de las limitaciones de nuestro estudio observacional, nuestros datos son la serie más grande descrita hasta la fecha para la evaluación de los efectos de furosemida y espironolactona como terapia añadida a la medicación antihipertensiva en pacientes con HTA resistente. Se evitó el sesgo de medición de la PA en consulta por el posible efecto “bata blanca” mediante el uso de la MAPA y se demostró que la espironolactona es útil en pacientes con niveles normales de aldosterona sérica y no solo en pacientes con niveles elevados. Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es que no fue randomizado aleatoriamente y que no fue ciego.

CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

Nuestros modestos hallazgos se suman a los conocimientos actuales sobre la estrategia óptima para el control de la presión arterial en pacientes con HTA resistente. La espironolactona con su potencial efecto positivo sobre los eventos cardiovasculares, la mortalidad y la progresión de la enfermedad renal debe ser explorada en estudios posteriores.

**CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON
DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON
HTA RESISTENTE**

5.5.- CONCLUSIONES

- 1) La espironolactona es más eficaz que la furosemida para el control de la presión arterial en pacientes con HTA resistente.
- 2) La espironolactona es capaz de reducir la albuminuria, manteniendo el FGe estable a corto plazo.
- 3) El tratamiento con espironolactona aumenta los niveles de potasio por lo que es necesaria la monitorización de los niveles durante el tratamiento, fundamentalmente en pacientes con DM o ERC.
- 4) El tratamiento con espironolactona es útil reduciendo la PA con independencia de las cifras de aldosterona y del IMC.
- 5) Existe una asociación entre los niveles de aldosterona y PTH, aunque los antialdosterónicos no son capaces de disminuir de forma significativa la PTH.
- 5) El tratamiento con espironolactona es eficaz y seguro para el control de la presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica y disfunción renal leve, aunque los niveles séricos de potasio y la función renal deben ser monitorizados de cerca, especialmente en pacientes diabéticos.

**CAPÍTULO 5: EFECTO EN EL CONTROL DE LA PA DE LA INTENSIFICACIÓN CON
DIURÉTICOS DEL ASA O ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON
HTA RESISTENTE**

**CAPÍTULO 6: ANALIZAR EL
EFECTO DE DOS ESTRATEGIAS
TERAPEÚTICAS: INTENSIFICACIÓN
CON DIURÉTICOS DE ASA VS
ANTAGONISTAS DE LA
ALDOSTERONA EN LA
PROGRESIÓN DE LA ERC EN
PACIENTES CON HTA RESISTENTE**

**CAPÍTULO 6.-ANALIZAR EL EFECTO DE DOS ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS: INTENSIFICACIÓN
CON DIURÉTICOS DE ASA VS ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN LA PROGRESIÓN DE
LA ERC EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE**

CAPÍTULO 6.-ANALIZAR EL EFECTO DE DOS ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS: INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DE ASA VS ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN LA PROGRESIÓN DE LA ERC EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

6.1.- OBJETIVO

El objetivo del estudio es evaluar la progresión de la ERC en pacientes con HTA resistente sometidos a 2 pautas de tratamiento: 1) intensificar el tratamiento con diuréticos de asa (furosemida) o 2) añadir un antagonista de la aldosterona (espironolactona).

Los objetivos secundarios fueron: 1) evaluar el efecto de los dos tratamientos sobre la PA y la proteinuria en un seguimiento a largo plazo, 2) evaluar los factores asociados a una progresión rápida o lenta de la ERC.

6.2.- PACIENTES Y MÉTODOS

Población de estudio

Se incluyeron los 30 pacientes con HTA resistente del estudio del capítulo 5 con las características previamente descritas. Quince pacientes fueron asignados de forma aleatoria al grupo de furosemida y 15 en el grupo de espironolactona.

Métodos

Realizamos un subestudio del trabajo previo incluido en el capítulo 5 (en el que se había seguido a los pacientes 6 meses), realizando un seguimiento

CAPÍTULO 6.-ANALIZAR EL EFECTO DE DOS ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS: INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DE ASA VS ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN LA PROGRESIÓN DE LA ERC EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

más largo, desde el inicio de la inclusión de los pacientes en Enero de 2013 hasta la actualidad. Se realizó este estudio con el fin de evaluar la progresión de la ERC en estos pacientes aumentando el tiempo de seguimiento. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 32 meses (28-41).

Se realizaron visitas y recogida de datos basales en la inclusión, primer mes y posteriormente cada 6 meses. La función renal fue valorada según el FGe por fórmula CKD-EPI. Se realizó el índice albumina/creatinina en la orina de primera hora de la mañana con un método inmunofelométrico.

Analizamos la progresión de la insuficiencia renal en función del cambio medio en el FGe/anual. Según la disminución del FGe/anual por encima o debajo de la media, consideramos dos grupos: grupo A: pacientes con progresión rápida de la ERC; grupo B: pacientes con progresión lenta de la ERC.

La PA se midió con un esfigmomanómetro automático (OMROM, modelo automático de brazo M2 HEM-7121), de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Hipertensión¹⁹².

Análisis estadístico

Los valores se expresan como media \pm DE (desviación estándar) o mediana (rango intercuartil [RIC]) si las variables no seguían una distribución normal. El test de Kolmogorov-Smirnov se usó para valorar la normalidad de distribución de los parámetros. Para analizar diferencias entre pacientes los grupos de pacientes se utilizó el test de χ^2 para variables cualitativas y la *t* de Student o el test de Mann-Whitney para variables cuantitativas de distribución normal o con distribución no gaussiana respectivamente. Asumimos una diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0,05$.

Por regresión lineal multivariable, analizamos las variables que influían en el cambio de FGe anualmente. El poder pronóstico de factores predictivos de progresión rápida de la ERC fue valorado mediante un modelo

CAPÍTULO 6.-ANALIZAR EL EFECTO DE DOS ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS: INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DE ASA VS ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN LA PROGRESIÓN DE LA ERC EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

multivariable de regresión logística. Introducimos en el modelo todas las covariables que en el modelo univariable predecían con una $p < 0,01$ la progresión rápida. Los coeficientes de regresión y sus DE fueron calculados en un paquete estadístico SPSS 16.0 (Chicago, IL).

6.3.- RESULTADOS

Las características basales de los 30 pacientes incluidos se recogen en la Tabla 13

Tabla 13: Características basales de los pacientes

Edad (años)	66,3±9,1
Sexo (varones %)	21 (70)
DM (%)	17 (56,7)
IMC (Kg/m ²)	32,2±5,6
PAS (mm Hg)	162,8±8,2
PAD (mm Hg)	90,2±6,8
Nº fármacos antihipertensivos	4±0,9
Clase fármaco antihipertensivo	
IECAS ó ARAII	30 (100%)
Betabloqueantes	19 (63,3%)
Calcioantagonistas	28 (93,3%)
Diuréticos	30 (100%)
FGe (ml/min/1.73m ²)	55,8±16,5
Índice albumina/Cr orina (mg/g)	293±463
Tiempo seguimiento (meses)	32 (28-41)

En la Figura 11 se representa la evolución del FGe (ml/min/1,73 m²) durante el seguimiento en el total de los pacientes y en la Figura 12 la evolución del

CAPÍTULO 6.-ANALIZAR EL EFECTO DE DOS ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS: INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DE ASA VS ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN LA PROGRESIÓN DE LA ERC EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

FGe en el grupo de pacientes que recibió espironolactona y en el grupo que recibió furosemida. El descenso medio anual del FGe fue de $-2,8 \pm 5,4$ ml/min/1,73 m². En el grupo de pacientes que recibió espironolactona fue de $-2,1 \pm 4,8$ ml/min/1,73 m² y en el que recibió furosemida $-3,2 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m², $p < 0,01$. Observamos al inicio del seguimiento en el primer mes en los 2 grupos una caída más marcada del FGe: de $-4,9$ ml/min/1,73 m² en el total de pacientes, $-5,8$ ml/min/1,73 m² en el grupo espironolactona y de $-4,1$ ml/min/1,73 m² en el grupo de furosemida. Esta disminución inicial de la función renal se recupera parcialmente a los 6 meses de seguimiento.

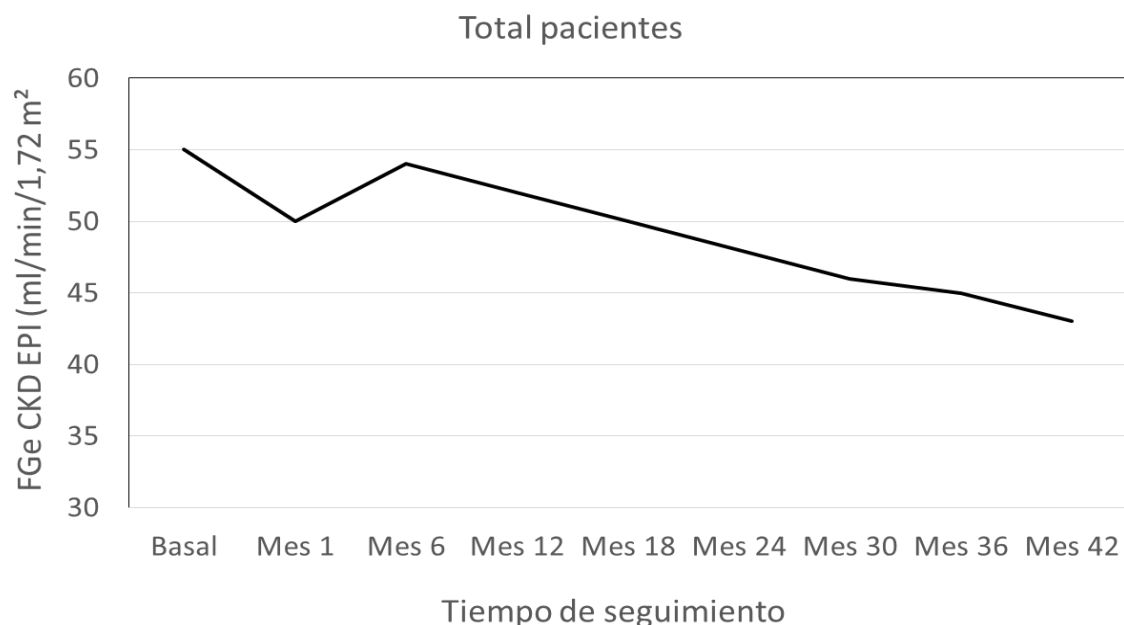


Figura 11: Descenso del FGe en el total de pacientes

CAPÍTULO 6.-ANALIZAR EL EFECTO DE DOS ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS: INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DE ASA VS ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN LA PROGRESIÓN DE LA ERC EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

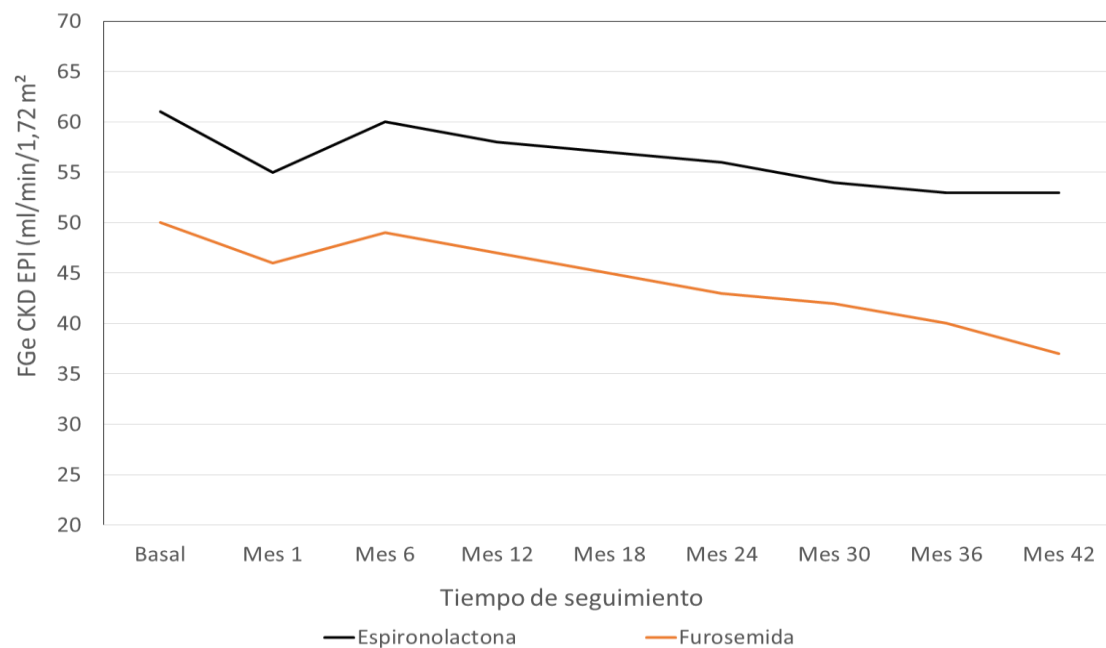


Figura 12: Descenso del FGe en el grupo de pacientes de espironolactona y furosemida

En la figura 13 se representa la evolución del índice albumina/creatinina durante el seguimiento en el grupo que se trató con furosemida y en el grupo que recibió espironolactona. El tratamiento con espironolactona redujo la albuminuria de un índice de albúmina / creatinina en orina de 173 ± 268 mg/g a 75 ± 35 mg/g al final del seguimiento, $p < 0,01$. En cambio no se observaron cambios en el grupo de furosemida con respecto a albuminuria durante el período de seguimiento, incluso se produjo un ascenso no significativo, índice albumina/creatinina basal de 414 ± 584 mg/dl y 690 ± 487 mg/dl al finalizar el estudio, $p = 0,24$. Basalmente los pacientes que recibieron espironolactona presentaban un índice albumina/creatinina más bajo que los del grupo furosemida (173 ± 268 mg/g vs 414 ± 584 mg/dl), pero esta diferencia no era significativa, $p = 0,09$.

CAPÍTULO 6.-ANALIZAR EL EFECTO DE DOS ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS: INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DE ASA VS ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN LA PROGRESIÓN DE LA ERC EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

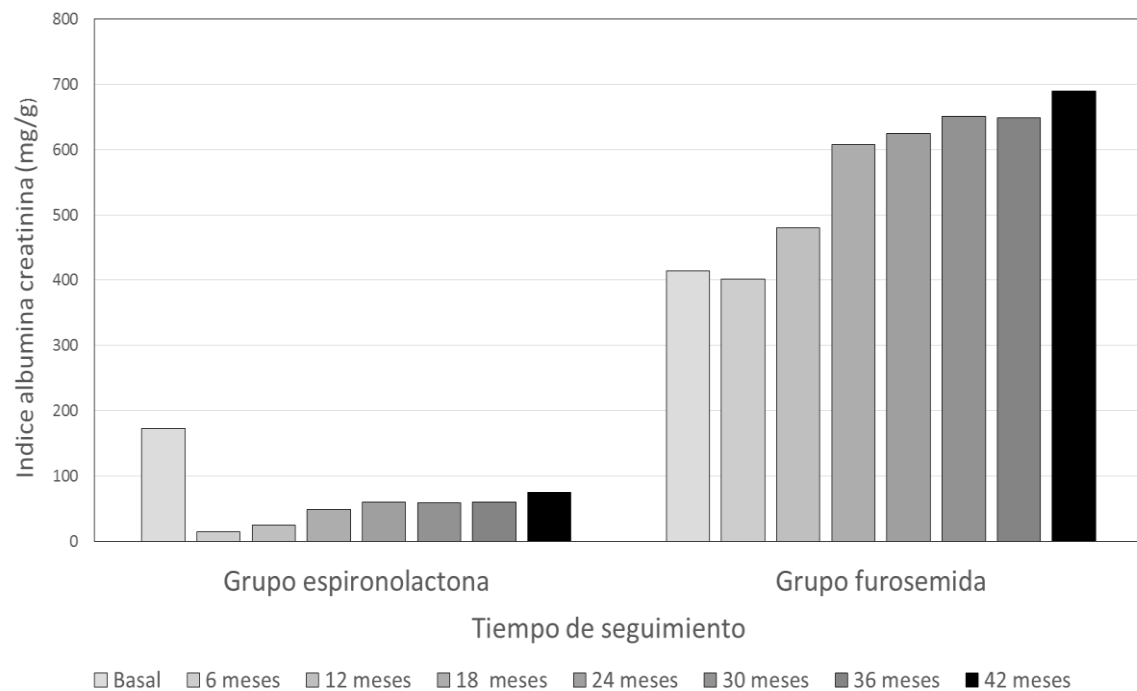


Figura 13: Evolución del índice albumina/creatinina en el grupo espironolactona y furosemida

En la Figura 14 podemos ver la evolución de las cifras de PAS y PAD en los dos grupos de tratamiento durante el seguimiento. Al final del seguimiento, en los pacientes tratados con espironolactona la presión arterial sistólica disminuyó en 23 ± 9 mmHg (de 163 ± 8 a 140 ± 8 mmHg), en comparación con un descenso de 16 ± 3 mmHg (de 162 ± 8 a 146 ± 7 mmHg) en el grupo de furosemida ($p < 0,01$). La PA diastólica se redujo 10 ± 8 mmHg en el grupo de espironolactona y 6 ± 2 mmHg en el grupo de furosemida ($p < 0,01$). Durante el seguimiento 10 pacientes (33,3%) alcanzaron el objetivo de la PA $< 140/90$ mmHg (7 pacientes [46,6%] en el grupo de espironolactona y 3 pacientes [20%] en el grupo de furosemida $p < 0,01$). Durante el seguimiento en el grupo de furosemida se incrementó el número de fármacos antihipertensivos de $3,7 \pm 0,5$ a $5,1 \pm 0,9$ fármacos antihipertensivos/día, $p < 0,01$, mientras que el grupo de espironolactona el incremento en el número de fármacos no fue significativo, de $3,9 \pm 1$ a $4,3 \pm 0,5$ fármacos antihipertensivos/día.

CAPÍTULO 6.-ANALIZAR EL EFECTO DE DOS ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS: INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DE ASA VS ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN LA PROGRESIÓN DE LA ERC EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

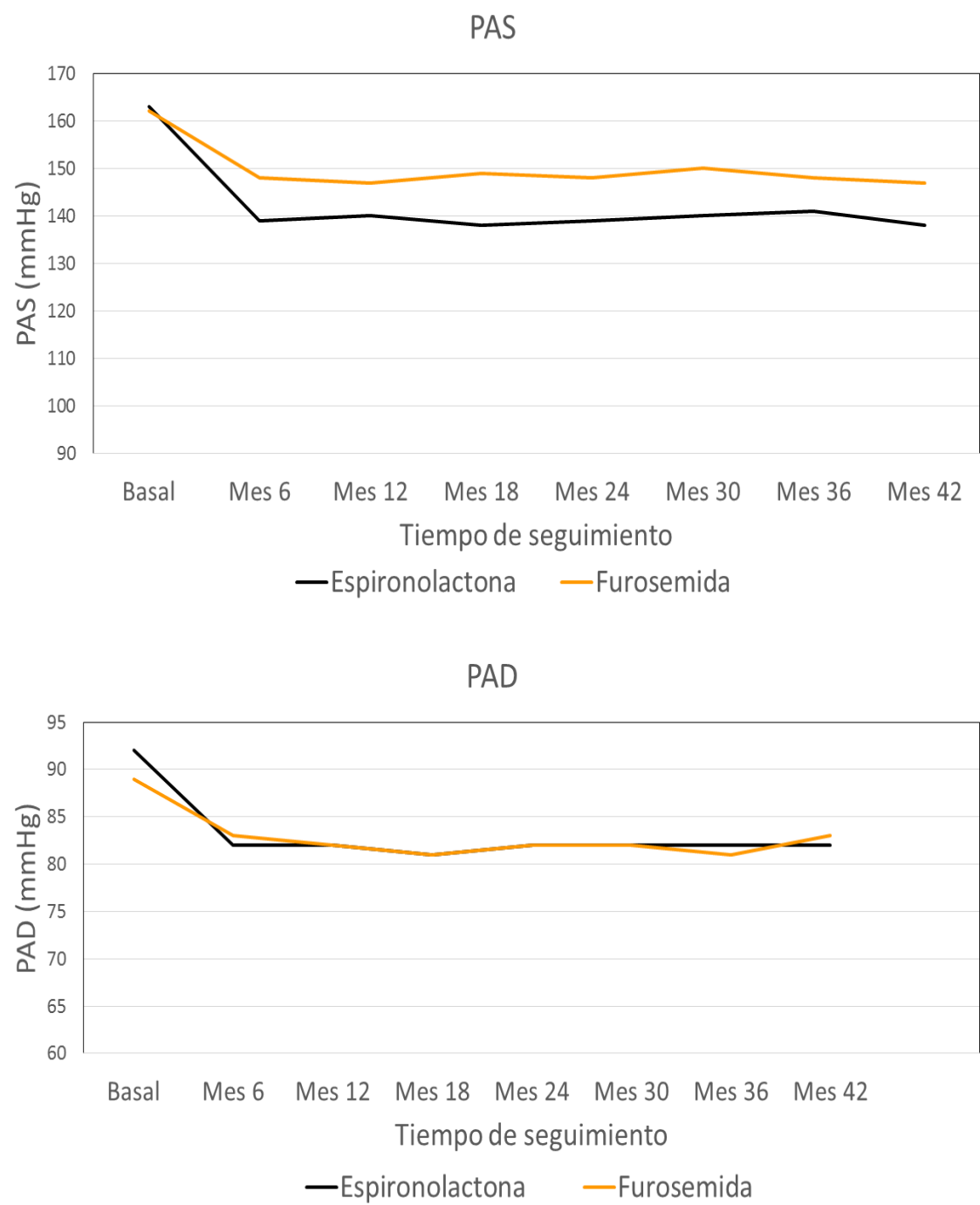


Figura 14: Evolución de las cifras de PAS y PAD en el grupo de espironolactona y furosemida

CAPÍTULO 6.-ANALIZAR EL EFECTO DE DOS ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS: INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DE ASA VS ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN LA PROGRESIÓN DE LA ERC EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

El descenso medio del FGe en el total de los pacientes fue de $-2,8 \pm 5,4$ ml/min/1,73 m². Identificamos 14 pacientes con un descenso rápido del FGe (caída mayor de $-2,8 \pm 5,4$ ml/min/1,73 m²) y 16 pacientes con un descenso lento del FGe (caída menor de $-2,8 \pm 5,4$ ml/min/1,73 m²). Los pacientes con descenso más lento del FGe presentaban basalmente menores cifras de PAS (159 ± 8 vs 168 ± 10 mmHg), mayor FGe (63 ± 16 vs 45 ± 14 ml/min/m²), menor albuminuria (180 ± 280 vs 549 ± 321 mg/g), menos DM (37,5 vs 78,5%) y pertenecían al grupo que recibió espironolactona (64,2 vs 37,5%).

Realizamos un modelo de regresión logística para ver los factores que se asociaban al descenso más lento del FGe, ajustado sexo, edad, FGe, DM y PA. Los factores que se asociaron de forma independiente a una progresión más lenta de la ERC fueron una menor albuminuria y recibir tratamiento con espironolactona (Tabla 13).

Tabla 14: Análisis estadístico univariable y multivariable para los factores asociados con una progresión lenta de la ERC

	Análisis univariable			Análisis multivariable		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad	0,97	0,79-2,20	0,31			
Sexo (varón)	1,21	0,95-2,22	0,56			
PAS (mmHg)	0,79	0,55-0,93	0,04			
Filtrado glomerular estimado (ml/min/m ²)	1,46	1,12-1,86	0,01			
Índice albumina/creatinina (mg/g)	0,97	0,96-0,98	0,01	0,98	0,97-0,99	0,01
Tratamiento espironolactona	3,05	2,0,1-3,91	0,02	2,13	1,89-229	0,01
Diabetes mellitus	0,85	0,79-0,95	0,01			

6.4.- DISCUSIÓN

El tratamiento con espironolactona es más eficaz en el control de PA y la proteinuria que un diurético del asa, furosemida, a largo plazo en pacientes con HTA resistente y esto se asocia a una progresión más lenta de la ERC

Hay diversos estudios que muestran una fuerte asociación entre la ERC y la HTA resistente^{12 193} y entre la HTA y la progresión de la ERC¹⁹⁴. En cambio hay muy pocos datos sobre la caída del FGe en pacientes con HTA resistente y todavía menos datos sobre el efecto en la progresión de la ERC de estrategias encaminadas al control de la PA de estos pacientes. Nuestro estudio muestra los primeros datos sobre la progresión de la ERC en pacientes con HTA resistente sometidos a dos pautas de optimización del tratamiento antihipertensivo (intensificación diurética con diuréticos de asa o tratamiento con un bloqueante de la aldosterona), en un seguimiento a largo plazo de 3 años.

Los pocos estudios realizados para ver la progresión de la ERC en pacientes con HTA resistente han encontrado una importante asociación entre la HTA resistente y una caída rápida del FGe. En el estudio de Kabore J y cols¹⁹⁵ realizado en 4265 pacientes con HTA y > 65 años, el 6,5% de los pacientes tenía HTA resistente. Estos pacientes con HTA resistente, en un seguimiento de 4 años, tenían un riesgo superior de descenso del FGe > 3 ml/min/1,73 m² por año comparado con el resto de pacientes hipertensos (OR 1.89 IC: 1,09-3,29) y también de descenso de > 5 ml/min/1,73 m² por año (OR 1,69 IC: 1,07-2,89). La caída media del FGe del total pacientes hipertensos del estudio fue de -1,5±2,9 ml/min/1,73 m² por año, y en los pacientes con HTA resistente fue muy superior, de -3,4±4,1 ml/min/1,73 m² por año, p>0,01.

Otros estudios realizados en población de alto riesgo, como el de Hanratty R y cols¹⁹⁶ realizado en pacientes HTA y diabéticos observaron un descenso del FGe de -2,9 ml/min/1,73 m² por año, que aumentaba a - 3,5 ml/min/1,73 m² por año, en pacientes que tenían además enfermedad vascular asociada.

CAPÍTULO 6.-ANALIZAR EL EFECTO DE DOS ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS: INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DE ASA VS ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN LA PROGRESIÓN DE LA ERC EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

Esta caída del FGe observada en pacientes con HTA resistente o de alto riesgo fue superior a la de nuestro estudio, en el que la caída media de FGe fue de $-2,8 \pm 5,4$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ por año. Este hecho es probable que esté en relación con la progresión de la ERC más lenta que experimentaron el grupo de pacientes que recibió tratamiento con espironolactona, con un descenso del FGe de $-2,1 \pm 4,8$ frente a $-3,2 \pm 5,6$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ por año, en el grupo de furosemida. Esta progresión más lenta de la ERC seguramente se deba al mejor control de la PA y de la proteinuria que tuvieron los pacientes que recibieron tratamiento con antagonistas de la aldosterona. Tanto la PA más elevada como la proteinuria se han asociado con una progresión más rápida de la ERC en diversos estudios y su mejor control con diversas estrategias se asocia con un enlentecimiento en la caída del FGe¹⁹⁷
198 199

El tratamiento con bloqueantes de la aldosterona como la espironolactona en pacientes con HTA resistente se ha asociado a un descenso en las cifras de PA y proteinuria²⁰⁰, como ocurre en nuestro estudio. Otros estudios, como el realizado por Bianchi S y cols²⁰¹, han observado que la espironolactona en dosis bajas (25 mg/día) además de mejorar el control de la PA y proteinuria en pacientes ERC, es capaz de producir un enlentecimiento de la caída del FGe. Cuando compararon la caída del FGe en el grupo que recibió espironolactona frente al resto de pacientes en un seguimiento de un año observaron un resultado similar al de nuestro estudio, con una caída más lenta del FGe en los pacientes tratados con bloqueantes de la aldosterona, $-0,323 \pm 0,04$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ por mes frente a $-0,474 \pm 0,03$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$, en el resto de pacientes, $p < 0,01$.

Como en otros estudios, tanto la intensificación diurética como el incremento en tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona se asoció a un empeoramiento de la función renal en las primeras semanas de tratamiento, que posteriormente se recuperó de forma parcial^{202 203}. Observamos que en el grupo que recibió espironolactona el FGe descendió en el primer mes $-5,8$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ y $-4,1$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ en el grupo de furosemida. En el estudio de Bianchi S y cols²⁰¹, realizado en pacientes con ERC, observaron al añadir

CAPÍTULO 6.-ANALIZAR EL EFECTO DE DOS ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS: INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DE ASA VS ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN LA PROGRESIÓN DE LA ERC EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

espironolactona al tratamiento antihipertensivo previo, un efecto similar al nuestro, con un descenso del FGe de $-5,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (de $62,4 \pm 2,4$ a $57,3 \pm 2,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Pero posteriormente, como vimos en nuestros pacientes, este descenso se recuperaba parcialmente y al año de seguimiento, el descenso del FGe era más lento en los pacientes que recibieron espironolactona.

Al contrario que en otros estudios, no encontramos que la furosemida disminuyera de forma significativa la albuminuria. En nefropatías proteinúricas, como la diabética, la combinación de diuréticos de asa y tiazidas ha demostrado disminuir la proteinuria²⁰⁴. En el trabajo de Morales²⁰⁵ y cols realizado en pacientes con nefropatía diabética proteinúrica tratados basalmente con bloqueantes del sistema renina angiotensina al que se añadieron 3 pautas diurético: espironolactona, hidroclorotiazida o amiloride+hidroclorotiazida. Observaron un descenso significativo de la proteinuria en los 3 grupos, pero este descenso era más importante en los pacientes que recibieron tiazidas solas o con amiloride. Ponen en relación la bajada de la proteinuria con el descenso de la PA y con la disminución de la presión intraglomerular que produce la depleción de volumen ocasionada por los diuréticos, pero no encuentran una clara explicación fisiológica a estos resultados, ya que estos efectos son comunes a las 3 pautas diuréticas.

En el seguimiento a largo plazo de 3 años, la espironolactona fue capaz de mantener el descenso en las cifras de PA. Al final del seguimiento las cifras de PAS fueron significativamente más bajas en el grupo de pacientes tratados con espironolactona frente a los tratados con furosemida ($140 \pm 8 \text{ mmHg}$ vs $146 \pm 7 \text{ mmHg}$, $p < 0,01$), a pesar de que en el grupo de furosemida se incrementaron durante el seguimiento el número de fármacos antihipertensivos de $3,7 \pm 0,5$ a $5,1 \pm 0,9$, $p < 0,01$, mientras que en el grupo de espironolactona el incremento en el número de fármacos no fue significativo, de $3,9 \pm 1$ a $4,3 \pm 0,5$ /día.

A pesar de las limitaciones de nuestro estudio observacional no randomizado, nuestros datos son los únicos que muestran la progresión de la ERC en pacientes con HTA resistente sometidos a dos terapias

CAPÍTULO 6.-ANALIZAR EL EFECTO DE DOS ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS: INTENSIFICACIÓN CON DIURÉTICOS DE ASA VS ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN LA PROGRESIÓN DE LA ERC EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE

antihipertensivas (furosemida o espironolactona como terapia añadida a la medicación antihipertensiva). A pesar del número limitado de pacientes, observamos que el uso determinadas estrategias, como el tratamiento con espironolactona, que ayudan al mejor control de la PA y a una disminución de la proteinuria, tienen un efecto nefroprotector en los pacientes con HTA resistente y enlentecen la progresión de la ERC en un seguimiento a largo plazo.

Nuestros hallazgos se suman a los conocimientos actuales sobre la estrategia óptima para el control de la presión arterial en pacientes con HTA resistente. La espironolactona con su potencial efecto positivo sobre la progresión de la enfermedad renal debe ser explorada en estudios posteriores randomizados y con mayor número de pacientes, en los que también se valore su posible efecto beneficioso sobre los eventos cardiovasculares y la mortalidad.

6.5.- CONCLUSIONES

- El tratamiento con espironolactona a largo plazo en pacientes con HTA resistente reduce más la PA y la proteinuria que la furosemida y estos efectos se asocian con una progresión más lenta de la enfermedad renal.
- Los factores independientes que se asocian con una progresión más lenta de la ERC a largo plazo en pacientes con HTA resistente son menor proteinuria y recibir tratamiento con espironolactona

**CAPÍTULO 6.-ANALIZAR EL EFECTO DE DOS ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS: INTENSIFICACIÓN
CON DIURÉTICOS DE ASA VS ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA EN LA PROGRESIÓN DE
LA ERC EN PACIENTES CON HTA RESISTENTE**

CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES

CAPÍTULO 7.-CONCLUSIONES

En resumen las conclusiones de los estudios realizados son las siguientes:

1. La prevalencia de HTA resistente aumenta con la edad, el grado de ERC y albuminuria.
2. Los pacientes con HTA resistente son más mayores, tienen una elevada comorbilidad cardiovascular y presentan más lesión de órgano diana
3. En los pacientes con hipertensión resistente y ERC, las variables que predicen el control de la PA con 4 o más fármacos antihipertensivos, son menor edad, FGe mayor, menor proteinuria y el tratamiento con antagonistas de la aldosterona.
4. El aumento del VEC es frecuente en los pacientes con ERC e HTA resistente, incluso en estadios iniciales de la ERC. Los pacientes con diabetes y proteinuria severa son más propensos a desarrollar expansión de VEC.
5. La BIS es potencialmente un método útil para identificar a los pacientes con ERC y sobrecarga de volumen y puede ayudar como guía para ajustar el tratamiento diurético. El ajuste del tratamiento diurético guiado por BIS en pacientes con HTA resistente reduce de forma eficaz las cifras de PA
6. Los niveles de NT-proBNP son un buen marcador de expansión de volumen en pacientes con ERC. Dicho marcador disminuye tras tratamiento diurético intensivo en pacientes con expansión de volumen extracelular.
7. La espironolactona es más eficaz que la furosemida para el control de la presión arterial y proteinuria en pacientes con HTA resistente. El tratamiento con espironolactona es útil reduciendo la PA con independencia de las cifras de aldosterona y del IMC.
8. El tratamiento con espironolactona aumenta los niveles de potasio por lo que es necesaria la monitorización de los niveles durante el tratamiento, fundamentalmente en pacientes con DM o ERC.
9. Existe una asociación entre los niveles de aldosterona y PTH, aunque los antialdosterónicos no son capaces de disminuir de forma significativa la PTH.

CAPÍTULO 7.-CONCLUSIONES

10. El tratamiento con espironolactona a largo plazo en pacientes con HTA resistente reduce más la PA y la proteinuria que la furosemida y estos efectos se asocian con una progresión más lenta de la enfermedad renal.

11. Los factores independientes que se asocian con una progresión más lenta de la ERC a largo plazo en pacientes con HTA resistente son menor proteinuria y recibir tratamiento con espironolactona

Como conclusión general podemos decir que la sobrecarga de volumen es el principal mecanismo de resistencia al tratamiento antihipertensivo en pacientes con ERC y que estrategias basadas en la optimización del tratamiento diurético son útiles para reducir la PA en estos pacientes. De estas estrategias, el tratamiento con antagonistas de aldosterona es la medida más eficaz reduciendo las cifras de PA y albuminuria y a largo plazo frenando la progresión de la ERC.

CAPÍTULO 8: ARTÍCULOS PUBLICADOS EN RELACIÓN CON LA TESIS

CAPÍTULO 8: ARTÍCULOS PUBLICADOS EN RELACIÓN CON LA TESIS

CAPÍTULO 8: ARTÍCULOS PUBLICADOS EN RELACIÓN CON LA TESIS

- Prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension and chronic kidney disease. Verdalles Ú, Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Quiroga B, Galan I, Verde E, Perez de Jose A, Luño J. Nefrologia. 2016; 36(5):523-529
- Management of resistant hypertension: aldosterone antagonists or intensification of diuretic therapy? Verdalles U, García de Vinuesa S, Goicoechea M, Macías N, Santos A, Perez de Jose A, Verde E, Yuste C, Luño J. Nephrology. 2015; 20(8):567-71
- Utility of bioimpedance spectroscopy (BIS) in the management of refractory hypertension in patients with chronic kidney disease (CKD). Verdalles U, de Vinuesa SG, Goicoechea M, Quiroga B, Reque J, Panizo N, Arroyo D, Luño J. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27 (4):31-5

CAPÍTULO 8: ARTÍCULOS PUBLICADOS EN RELACIÓN CON LA TESIS

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

- ¹ European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53
- ² Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87
- ³ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72
- ⁴ Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 24:e510-26.
- ⁵ ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1925-38
- ⁶ Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension--its identification and epidemiology. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:51-8
- ⁷ Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011; 57:1076-80.
- ⁸ Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G, Cifkova R, Laurent S, Narkiewicz K, Facchetti R et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BP-CARE study. *J Hypertens* 2013; 31:2018-24.

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

- ⁹ De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57:898-902.
- ¹⁰ Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000; 36:594-9.
- ¹¹ McAdam-Marx C¹, Ye X, Sung JC, Brixner DI, Kahler KH. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. *Clin Ther.* 2009;31:1116-23
- ¹² Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, Bowling CB, Gutiérrez OM, Irvin MR et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1583-90.
- ¹³ Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, O'Connor A, Perumal K, Rahman M et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:441-51
- ¹⁴ Gijón-Conde T, Graciani A, Banegas JR Resistant hypertension: demography and clinical characteristics in 6,292 patients in a primary health care setting. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014; 67:270-6
- ¹⁵ Muntner P, Davis BR, Cushman WC, Bangalore S, Calhoun DA, Pressel SL, et al Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2014; 64:1012-21
- ¹⁶ Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 3:1635-42
- ¹⁷ De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi V, Nappi F, Conte G, Minutolo R. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; 18:2461-7

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

-
- ¹⁸ Salles GF¹, Cardoso CR, Pereira VS, Fiszman R, Muxfeldt ES Prognostic significance of a reduced glomerular filtration rate and interaction with microalbuminuria in resistant hypertension: a cohort study. *J Hypertens*. 2011; 29:2014-23.
- ¹⁹ Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 7:827-38
- ²⁰ Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int* 2001; 60:1490-7.
- ²¹ Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010; 23:1159-69.
- ²² Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, Cohen DJ, Matsumoto AH, Steffes M, Jaff MR, Prince MR, Lewis EF, Tuttle KR, Shapiro JI, Rundback JH, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Dworkin LD; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 2:13-22.
- ²³ Rossi GP¹, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F; PAPY Study Investigators A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2293-300.
- ²⁴ Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008 7; 1921-6.
- ²⁵ Funder JW¹, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93 :3266-81
- ²⁶ Sacerdote A, Weiss K, Tran T, Rokeya Noor B, McFarlane SI. Hypertension in patients with Cushing's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Hypertens Rep*. 2005;7:212-8

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

-
- ²⁷ Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res.* 2004; 27:193-202.
- ²⁸ Manger WM¹, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2002; 4:62-72.
- ²⁹ Modan M, Almog S, Fuchs Z, Chetrit A, Lusky A, Halkin H. Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and response to antihypertensive drugs. *Hypertension.* 1991;17:565-73
- ³⁰ Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, et al; ALLHAT Collaborative Research Group Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens.* 2002; 4:393-404.
- ³¹ Aghamohammadzadeh R, Heagerty AM. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, treatments, and the contribution of perivascular adipose tissue. *Ann Med.* 2012; 44:S74-84
- ³² Salgado-Somoza A, Teixeira-Fernández E, Fernández AL, González-Juanatey JR, Eiras S. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 299:H202-9.
- ³³ Cersosimo E, DeFronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006; 22:423-36.
- ³⁴ Schneider MP¹, Delles C, Fleischmann E, Schmidt BM, John S, Schmieder RE. Effect of elevated triglyceride levels on endothelium-dependent vasodilation in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2003; 15:482-4
- ³⁵ Sever PS¹, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 5:1149-58

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

- ³⁶Lambert GW¹, Straznicky NE, Lambert EA, Dixon JB, Schlaich MP. Pharmacol Ther. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome--causes, consequences and therapeutic implications. 2010; 126:159-72.
- ³⁷ Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL; SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med. 2014 ;370:1393-401
- ³⁸ Briones AM, Nguyen Dinh Cat A, Callera GE, Yogi A, Burger D, He Y, Corrêa JW, Gagnon AM, Gomez-Sanchez CE, Gomez-Sanchez EP, Sorisky A, Ooi TC, Ruzicka M, Burns KD, Touyz RM. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. Hypertension. 2012;59:1069-78
- ³⁹Cuspidi C, Vaccarella A, Negri F, Sala C. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. J Am Soc Hypertens. 2010; 4:319-24.
- ⁴⁰ Gaddam K, Corros C, Pimenta E, Ahmed M, Denney T, Aban I, Inusah S, Gupta H, Lloyd SG, Oparil S, Husain A, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. Hypertension. 2010; 55:1137-42.
- ⁴¹ Castelpoggi CH, Pereira VS, Fiszman R, Cardoso CR, Muxfeldt ES, Salles GF. A blunted decrease in nocturnal blood pressure is independently associated with increased aortic stiffness in patients with resistant hypertension. Hypertens Res. 2009; 32:591-6
- ⁴² Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. J Hypertens. 2001; 19:2063-70
- ⁴³ Campese VM. Pathophysiology of resistant hypertension in chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2014;34:571-6
- ⁴⁴ Hung SC, Kuo KL, Peng CH, Wu CH, Lien YC, Wang YC, Tarng DC. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2014; 85:703-9

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

-
- ⁴⁵ Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008; 168:1159-64
- ⁴⁶ Wizemann V, Wabel P, Chamney P et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1574-9
- ⁴⁷ Crepaldi C, Soni S, Chionh CY, Wabel P et al. Application of body composition monitoring to peritoneal dialysis patients. *Contrib Nephrol*. 2009; 163:1-6.
- ⁴⁸ Pimenta E¹, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009; 54:475-81.
- ⁴⁹ McMahon EJ¹, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, Campbell KL. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:2096-103
- ⁵⁰ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis Suppl*. 2012, 5.
- ⁵¹ Ernst ME¹, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension*. 2006 ;47:352-8
- ⁵² Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B; Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343:d4891
- ⁵³ Wheeler DC¹, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int*. 2013;83:377-83
- ⁵⁴ Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. A pilot study comparing furosemide and hydrochlorothiazide in patients with hypertension and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *J Clin Hypertens* 2012;14:32-7
- ⁵⁵ Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Ammous F. Chlorthalidone for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease: an interventional pilot study. *Am J Nephrol* 2014;39:171-82

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

- ⁵⁶ Bobrie G¹, Frank M, Azizi M, Peyrard S, Boutouyrie P, Chatellier G, Laurent S, Menard J, Plouin PF. J Hypertens. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. 2012; 30:1656-64.
- ⁵⁷ Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K et col. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002;359:995-1003
- ⁵⁸ Brenner BM¹, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001; 345:861-9.
- ⁵⁹ Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2000;366:895-906
- ⁶⁰ ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358:1547-59
- ⁶¹ McMurray JJ¹, Abraham WT, Dickstein K, Køber L, Massie BM, Krum H. Aliskiren, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE. Eur J Heart Fail. 2012;14:341-3.
- ⁶² Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med 2013;369:1892-1903
- ⁶³ NICE. Hypertension: Clinical Management of Primary Hypertension in Adults. 2011:18.
- ⁶⁴ Katholi RE. Renal nerves and hypertension: an update. Fed Proc. 1985;44:2846-50
- ⁶⁵ Bigazzi R, Kogosov E, Campese VM. Altered norepinephrine turnover in the brain of rats with chronic renal failure. J Am Soc Nephrol. 1994;4:1901-7

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

- ⁶⁶ Ye S¹, Ozgur B, Campese VM. Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus, and hypertension in rats with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1997; 51:722-7.
- ⁶⁷ Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1992;327:1912-8
- ⁶⁸ Miyajima E, Yamada Y, Yoshida Y, Matsukawa T, Shionoiri H, Tochikubo O, Ishii M. Muscle sympathetic nerve activity in renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension.* 1991;17:1057-62
- ⁶⁹ Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, Bonanno G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Seminara G, Cataliotti A, Stancanelli B, Malatino LS. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation.* 2002;105:1354-9
- ⁷⁰ Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116:85-97
- ⁷¹ Vaziri ND, Ni Z, Wang XQ, Oveisi F, Zhou XJ. Downregulation of nitric oxide synthase in chronic renal insufficiency: role of excess PTH. *Am J Physiol.* 1998; 274:F642-9.
- ⁷² Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet.* 1992;339:572-5
- ⁷³ Zoccali C¹, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frölich J, Böger R. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet.* 2001; 358:2113-7.
- ⁷⁴ Dhaun N¹, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:943-55.
- ⁷⁵ Suzuki N, Matsumoto H, Miyauchi T, Goto K, Masaki T, Tsuda M, Fujino M. Endothelin-3 concentrations in human plasma: the increased concentrations in patients undergoing haemodialysis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 169:809-15.
- ⁷⁶ Dhaun N, Melville V, Blackwell S, Talwar DK, Johnston NR, Goddard J, Webb DJ. Endothelin-A receptor antagonism modifies cardiovascular risk factors in CKD.. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24:31-6

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

- ⁷⁷ Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999; 99:2434-9.
- ⁷⁸ Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int*. 2012; 82:388-400.
- ⁷⁹ Klassen PS¹, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczech LA, Lazarus JM, Owen WF Jr. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA*. 2002; 287:1548-55.
- ⁸⁰ Albaladejo P, Bouaziz H, Duriez M, Gohlke P, Levy BI, Safar ME, Benetos A. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents the increase in aortic collagen in rats. *Hypertension*. 1994;23:74-82
- ⁸¹ Ferrier KE¹, Muhlmann MH, Baguet JP, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM, Kingwell BA. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:1020-5.
- ⁸² Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, Cambareri F, Panuccio V, Candela V, Mallamaci F, Enia G, Labate C, Tassone F. Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney Int*. 1998; 53:1078-84.
- ⁸³ Peixoto AJ, White WB. Ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal disease: technical aspects and clinical relevance. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11:507-16
- ⁸⁴ Aurora RN¹, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, Kristo DA, Mallea JM, Rowley JA, Zak RS, Tracy SL. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep*. 2012;35:17-40
- ⁸⁵ Logan AG¹, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, Bradley TD. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*. 2003; 21:241-7.
- ⁸⁶ Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 2007; 131:453-9.

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

-
- ⁸⁷ Gaddam K¹, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens*. 2010; 24:532-7
- ⁸⁸ Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernández-Solá J, Urbano-Márquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 1999; 33:653-7.
- ⁸⁹ Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994;121:289-300
- ⁹⁰ Müller-Deile J, Broker V, Grünwald V, Hiss M, Bertram A, Kubicka S, et al. Renal side effects of VEGF-blocking therapy. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2010;3:172-5
- ⁹¹ Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005; 111:697-716.
- ⁹² Moser M¹, Setaro JF Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006; 355:385-92.
- ⁹³ Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ* 1999; 160:41-6.
- ⁹⁴ Van Wijk BL¹, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2005; 23:2101-7.
- ⁹⁵ Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR; RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005; 18: 619-26.
- ⁹⁶ Ogedegbe G, Schoenthaler A. A systematic review of the effects of home blood pressure monitoring on medication adherence. *J Clin Hypertens*. 2006; 8:174-80.
- ⁹⁷ Burnier M¹, Pruijm M¹, Wuerzner G¹, Santschi V². Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30:39-44

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

-
- ⁹⁸ Jung O¹, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, Toennes SW Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*. 2013; 31:766-74.
- ⁹⁹ Mark A. Brown, Megan L. Buddle, Allison Martin. ¿Es la hipertensión resistente realmente resistente? *AJH* 2002; 4: 136-143
- ¹⁰⁰ Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, Caldarella MP, Neri M, Cuccurullo F, Mezzetti A. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005; 18:1422-8.
- ¹⁰¹ Moissl UM¹, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A, Korth O, Müller MJ, Ellegård L, Malmros V, Kaitwatcharachai C, Kuhlmann MK, Zhu F, Fuller NJ *Physiol Meas*. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. 2006; 27:921-33.
- ¹⁰² Earthman C, Traugher D, Dobratz J, Howell W. Bioimpedance spectroscopy for clinical assessment of fluid distribution and body cell mass. *Nutr Clin Pract*. 2007; 22:389-405
- ¹⁰³ Kurasawa N, Mori T, Naganuma E, Sato E, Koizumi K, Sato S, Oba I, Tsuchikawa M, Ito S. Association Between Home Blood Pressure and Body Composition by Bioimpedance Monitoring in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Adv Perit Dial*. 2015; 31:38-44
- ¹⁰⁴ El-Kateb S, Davenport A. Changes in hydration following haemodialysis estimated with bioimpedance spectroscopy. *Nutr Clin Pract*. 2016;31:375-7
- ¹⁰⁵ Moissl U, Arias-Guillén M, Wabel P, Fontseré N, Carrera M, Campistol JM, Maduell F. Bioimpedance-guided fluid management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1575-82
- ¹⁰⁶ Hung SC¹, Kuo KL¹, Peng CH¹, Wu CH¹, Lien YC¹, Wang YC¹, Tarng DC². Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease *Kidney Int*. 2014; 85:703-9.
- ¹⁰⁷ Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension*. 2002;39:982-8
- ¹⁰⁸ Hung SC, Lai YS, Kuo KL, Tarng DC. Volume overload and adverse outcomes in chronic kidney disease: clinical observational and animal studies. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4. pii: e001918
- ¹⁰⁹ Tsai YC, Tsai JC, Chiu YW, Kuo HT, Chen SC, Hwang SJ, Chen TH, Kuo MC, Chen HC. Is fluid overload more important than diabetes in renal progression in late chronic kidney disease? *PLoS One*. 2013 ; 8:e82566

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

- ¹¹⁰ Nongnuch A, Panorchan K, Davenport A. Predialysis NTproBNP predicts magnitude of extracellular volume overload in haemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2014;40:251-7
- ¹¹¹ Paniagua R, Ventura MD, Avila-Díaz M, Hinojosa-Heredia H, Méndez-Durán A, Cueto-Manzano A, Cisneros A, Ramos A, Madonia-Juseino C, Belio-Caro F, García-Contreras F, Trinidad-Ramos P, Vázquez R, Ilabaca B, Alcántara G, Amato D NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:551-7
- ¹¹² Wang AY, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19:1643-52
- ¹¹³ Kraemer M¹, Rode C, Wizemann V Detection limit of methods to assess fluid status changes in dialysis patients. *Kidney Int*. 2006; 69:1609-20.
- ¹¹⁴ Raimann JG, Zhu F, Wang J, Thijssen S, Kuhlmann MK, Kotanko P, Levin NW, Kaysen GA. Comparison of fluid volume estimates in chronic hemodialysis patients by bioimpedance, direct isotopic, and dilution methods. *Kidney Int*. 2014; 85:898-908
- ¹¹⁵ Gaddam KK¹, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168:1159-64
- ¹¹⁶ Pimenta E¹, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Cofield SS, Oparil S, Calhoun DA. Aldosterone excess and resistance to 24-h blood pressure control. *J Hypertens*. 2007; 25:2131-7.
- ¹¹⁷ McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isabel NM, Stowasser M, Johnson DW, Campbell KL. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24:2096–2103.
- ¹¹⁸ Aucott L¹, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension*. 2005; 45:1035-41
- ¹¹⁹ Kokkinos PF, Narayan P, Collieran JA, Pittaras A, Notargiacomo A, Reda D, Papademetriou V Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *N Engl J Med*. 1995; 333:1462-7
- ¹²⁰ Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension*. 2002; 39:982-8

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

-
- ¹²¹ Vase HL¹, Panagopoulos G, Michelis MF Effectiveness of furosemide in uncontrolled hypertension in the elderly: role of renin profiling. *Am J Hypertens*. 2003; 16:187-93.
- ¹²² Frank J. Managing hypertension using combination therapy. *Am Fam Physician*. 2008;77:1279-86
- ¹²³ Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Hypertension*. 2007; 49:839-45.
- ¹²⁴ Nishizaka MK¹, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16:925-30
- ¹²⁵ Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4:CD007004
- ¹²⁶ Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009; 361:932-4.
- ¹²⁷ Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M, Symplicity HTN-2 Investigators¹, Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-9
- ¹²⁸ Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, Sica DA. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:765-73
- ¹²⁹ Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, Cates AW, Lovett EG, Haller H. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6:270-6
- ¹³⁰ Goolsby MJ. National Kidney Foundation Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *J Am Acad Nurse Pract* 2002; 14:238-242
- ¹³¹ James PA¹, Oparil S², Carter BL¹, Cushman WC³, Dennison-Himmelfarb C⁴, Handler J⁵, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311:507-20.

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

- ¹³² Segura de La Morena J, García Donaire A, Ruilope Urioste JM. Nuevas estrategias terapéuticas para mejorar el control de la hipertensión arterial y simplificar la pauta de tratamiento farmacológico. *Med Clin(Barc)*.2010;134:635–642
- ¹³³ Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A, Goldsmith D, Heine GH, et al. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet*. 2015 Oct 17;386:1588-98
- ¹³⁴ Verdalles U, García de Vinuesa S, Goicoechea M, Quiroga B, Reque J, Arroyo D, et al. Utility of bioimpedance spectroscopy in the management of refractory hypertension in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 31-37
- ¹³⁵ Pelliccia F¹, Rosano G², Patti G³, Volterrani M⁴, Greco C⁵, Gaudio C⁶. Efficacy and safety of mineralocorticoid receptors in mild to moderate arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2014 24:S0167-5273(14)02087-7.
- ¹³⁶ Václavík J, Sedlák R, Jarkovský J, Kociánová E, Táborský M. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine*. 2014;93:e162
- ¹³⁷ Cushman WC, Ford CE, Einhorn PT, Wright JT Jr, Preston RA, Davis BR et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Blood pressure control by drug group in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens*. 2008; 10:751-60.
- ¹³⁸ Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med*. 2009; 150(11):776-83.
- ¹³⁹ Coresh J¹, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007 7;298:2038-47.
- ¹⁴⁰ Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cartmill F, Zhang B, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens*. 2012;14:7-12

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

- ¹⁴¹ Campese VM, Mitra N, Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? *Kidney Int.* 2006; 69:967-73.
- ¹⁴² Jaffrin MY, Morel H. Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. *Med Eng Phys.* 2008;30:1257-69
- ¹⁴³ Machek P, Jirka T, Moissl U, Chamney P, Wabel P. Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:538-44
- ¹⁴⁴ Smith RD, Levy P, Ferrario CM; Consideration of Noninvasive Hemodynamic Monitoring to Target Reduction of Blood Pressure Levels Study Group. Value of noninvasive hemodynamics to achieve blood pressure control in hypertensive subjects. *Hypertension.* 2006; 47:771-7.
- ¹⁴⁵ Ferrario CM, Flack JM, Strobeck JE, Smits G, Peters C. Individualizing hypertension treatment with impedance cardiography: a meta-analysis of published trials. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2010; 4:5-16.
- ¹⁴⁶ Passauer J, Petrov H, Schleser A et al. Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 545–551.
- ¹⁴⁷ Wabel P, Moissl U, Chamney P, Jirka T, Machek P, Ponce P, Taborsky P, Tetta C, Velasco N, Vlasak J, Zaluska W, Wizemann V. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2965-71
- ¹⁴⁸ Vasavada N, Agarwal R. Role of excess volume in the pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2003; 64:1772-9.
- ¹⁴⁹ Martell N, Rodriguez-Cerrillo M, Grobbee DE et al. High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension. *Blood Press* 2003; 12: 149–154.
- ¹⁵⁰ Takami Y1, Horio T, Iwashima Y, Takiuchi S, Kamide K, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Inenaga T, Kangawa K, Kawano Y. Diagnostic and prognostic value of

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44:420-8.

¹⁵¹ Quiroga B, Goicoechea M, García de Vinuesa S, Verde E, Verdalles U, Yuste C, Reque J, Luño J. Cardiac markers in different degrees of chronic kidney disease: influence of inflammation and previous heart disease]. *Med Clin (Barc).* 2012; 139:98-102.

¹⁵² Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892–896.

¹⁵³ Morales E, Caro J, Gutierrez E, Sevillano A, Auñón P, Fernandez C, Praga M. Diverse diuretics regimens differentially enhance the antialbuminuric effect of renin-angiotensin blockers in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88:1434-1441

¹⁵⁴ Khan YH, Sarrieff A, Adnan AS, Khan AH, Mallhi TH. Chronic Kidney Disease, Fluid Overload and Diuretics: A Complicated Triangle. *PLoS One.* 2016; 11: e0159335.

¹⁵⁵ Fernandez PG, Zachariah PK, Gault MH, Bryant DG. Peripheral renin activity before and after furosemide in normotensives and hypertensives. *Clin Invest Med.* 1980; 3:253-8.

¹⁵⁶ Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009; 150: 776–783.

¹⁵⁷ Ouzan J, Pérault C, Lincoff AM, Carré E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 333–9.

¹⁵⁸ Dudenbostel T, Calhoun DA. Use of Aldosterone Antagonists for Treatment of Uncontrolled Resistant Hypertension. *Am J Hypertens.* 2016. pii: hpw105. Epub ahead of print

¹⁵⁹ Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015; 386(10008):2059-68.

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

- ¹⁶⁰ Mahmud A, Feely J. Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18:50-5
- ¹⁶¹ Václavík J, Sedlák R, Plachy M et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011; 57: 1069–75.
- ¹⁶² Franklin SS¹, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999; 100:354-60.
- ¹⁶³ Alvarez-Alvarez B, Abad-Cardiel M, Fernandez-Cruz A, Martell-Claros N. Management of resistant arterial hypertension: Role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J. Hypertens*. 2010; 28:2329-35
- ¹⁶⁴ Azizi M, Perdrix L, Bobrie G, Frank M, Chatellier G, Ménard J, Plouin PF. Greater efficacy of aldosterone blockade and diuretic reinforcement vs. dual renin-angiotensin blockade for left ventricular mass regression in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:2038-44;
- ¹⁶⁵ Verdugo FJ, Montellano FA, Carreño JE, Marusic ET. [Mineralocorticoid receptor antagonists and therapeutic strategies of cardiovascular damage]. *Rev Med Chil*. 2014;142:61-71
- ¹⁶⁶ Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717
- ¹⁶⁷ Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators (EPHESUS) Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-1321.
- ¹⁶⁸ Hermida RC¹, Smolensky MH², Ayala DE¹, Fernández JR¹, Moyá A³, Crespo JJ⁴, Mojón A¹, Ríos MT⁵, Fabbian F⁶, Portaluppi F⁶. Abnormalities in chronic kidney disease of ambulatory blood pressure 24 h patterning and normalization by bedtime hypertension chronotherapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29:1160-7.

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

-
- ¹⁶⁹ Nakai K1, Fujii H1, Watanabe K1, Watanabe S1, Awata R1, Kono K1, Yonekura Y1, Goto S1, Nishi S1. Riser pattern is a predictor of kidney mortality among patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens*. 2016; 38:476-81.
- ¹⁷⁰ Crespo JJ, Piñeiro L, Otero A, Castiñeira C, Ríos MT, Regueiro A, Mojón A, Lorenzo S, Ayala DE, Hermida RC; Hygia Project Investigators..Administration-time-dependent effects of hypertension treatment on ambulatory blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Chronobiol Int*. 2013;30(1-2):159-75
- ¹⁷¹ Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J. Hum. Hypertens*. 2000; 14: 311–15.
- ¹⁷² Lim PO, Jung RT, MacDonald TM. Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: A prospective cohort follow-up study. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1999; 48: 756–60.
- ¹⁷³ Brown JJ, Davies DL, Ferriss JB et al. Comparison of surgery and prolonged spironolactone therapy in patients with hypertension, aldosterone excess, and low plasma renin. *Br. Med. J*. 1972; 2: 729–34.
- ¹⁷⁴ Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168:1159-64
- ¹⁷⁵ Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am. J. Hypertens*. 2003; 16: 925–30
- ¹⁷⁶ Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cartmill F, Zhang B, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14:7-12
- ¹⁷⁷ Dudenbostel T, Ghazi L, Liu M, Li P, Oparil S, Calhoun DA Body Mass Index Predicts 24-Hour Urinary Aldosterone Levels in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2016;68:995-1003
- ¹⁷⁸ Dudenbostel T, Calhoun DA. Use of Aldosterone Antagonists for Treatment of Uncontrolled Resistant Hypertension. *Am J Hypertens*. 2016. pii: hpw105

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

-
- ¹⁷⁹ Tylicki L, Lizakowski S, Rutkowski P et al. The enhanced renin-angiotensin-aldosterone system pharmacological blockade—which is the best? *Kidney Blood Press. Res.* 2012; 36: 335–43.
- ¹⁸⁰ Bertocchio JP, Warnock DG, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor activation and blockade: An emerging paradigm in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011; 79: 1051–60.
- ¹⁸¹ Morales E, Gutiérrez E, Caro J, Sevillano A, Rojas-Rivera J, Praga M. Beneficial long-term effect of aldosterone antagonist added to a traditional blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system among patients with obesity and proteinuria. *Nefrologia.* 2015;35:554-61
- ¹⁸² Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD007004
- ¹⁸³ Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cofield SS, Oparil S, Calhoun DA. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens.* 2012;26:502-6
- ¹⁸⁴ van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, Lindemans A, Vulto AG, Poldermans D, Boomsma F. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens.* 2006; 24:2285-92.
- ¹⁸⁵ Asbach E, Bekeran M, Reincke M. Parathyroid Gland Function in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res.* 2015; 47:994-9.
- ¹⁸⁶ Zhang Y, Feng B. The association of serum parathyroid hormone and calcium levels with primary aldosteronism: a meta-analysis. *Minerva Endocrinol.* 2016 Jan 14.
- ¹⁸⁷ Tomaschitz A, Verheyen N, Meinitzer A, Pieske B, Belyavskiy E, Brussee H, Haas J, März W, Pieske-Kraigher E, Verheyen S, Ofner-Ziegenfuss L, Hartaigh BÓ, Schwetz V, Aberer F, Gröbler M, Lang F, Alesutan I, Voelkl J, Gaksch M, Horina JH, Dimai HP, Rus-Machan J, Stiegler C, Ritz E, Fahrleitner-Pammer A, Pilz S. Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: results from the EPATH randomized, placebo-controlled trial. *J Hypertens.* 2016 ;34:1347-56
- ¹⁸⁸ Hassan M, Qureshi W, Sroujeh LS, Albashaireh D, BouMalham S, Liroff M, Amjad W, Khalid F, Hadid H, Alirhayim Z. Interplay of parathyroid hormone and aldosterone in

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

antagonist in prevention of heart failure hospitalizations in chronic kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014 ;1:278-85

¹⁸⁹ Van Buren PN, Adams-Huet B, Nguyen M, Molina C, Toto RD. Potassium handling with dual renin-angiotensin system inhibition in diabetic nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9: 295–301.

¹⁹⁰ Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–17

¹⁹¹ Palmer BF. Metabolic complications associated with use of diuretics. *Semin. Nephrol.* 2011; 31: 542–52.

¹⁹² Marín R, de la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M. 2005 Spanish guidelines in diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Med Clin (Barc)* 2005;12:24-34

¹⁹³ Plantinga LC, Miller ER 3rd, Stevens LA, Saran R, Messer K, Flowers N, Geiss L, Powe NR; Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. Blood pressure control among persons without and with chronic kidney disease: US trends and risk factors 1999-2006. *Hypertension.* 2009;54:47-56.

¹⁹⁴ Muntner P1, Davis BR2, Cushman WC1, Bangalore S1, Calhoun DA1, Pressel SL1, Black HR1, Kostis JB1, Probstfield JL1, Whelton PK1, Rahman M1; ALLHAT Collaborative Research Group Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension.* 2014;64:1012-21

¹⁹⁵ Kaboré J1,2,3, Metzger M1,2, Helmer C4,5,6, Berr C7, Tzourio C4,5, Massy ZA1,8,9, Stengel B1,2. Kidney Function Decline and Apparent Treatment-Resistant Hypertension in the Elderly. *PLoS One.* 2016 25; 11: e0146056.

¹⁹⁶ Hanratty R1, Chonchol M, Miriam Dickinson L, Beaty BL, Estacio RO, Mackenzie TD, Hurley LP, Linas SL, Steiner JF, Havranek EP. Incident chronic kidney disease and the rate of kidney function decline in individuals with hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25:801-7.

CAPÍTULO 9: REFERENCIAS

-
- ¹⁹⁷ Hoefield RA1, Kalra PA, Baker P, Lane B, New JP, O'Donoghue DJ, Foley RN, Middleton RJ Factors associated with kidney disease progression and mortality in a referred CKD population. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56:1072-81.
- ¹⁹⁸ De Nicola L1, Chiodini P, Zoccali C, Borrelli S, Cianciaruso B, Di Iorio B, Santoro D, Giancaspro V, Abaterusso C, Gallo C, Conte G, Minutolo R; SIN-TABLE CKD Study Group. Prognosis of CKD patients receiving outpatient nephrology care in Italy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6:2421-8.
- ¹⁹⁹ Halbesma N1, Jansen DF, Heymans MW, Stolk RP, de Jong PE, Gansevoort RT; PREVEND Study Group. Development and validation of a general population renal risk score. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(7):1731-8.
- ²⁰⁰ Kato S, Maruyama S, Makino H, Wada J, Ogawa D, Uzu T, Araki H, Koya D, Kanasaki K, Oiso Y, Goto M, Nishiyama A, Kobori H, Imai E, Ando M, Matsuo S. Anti-albuminuric effects of spironolactone in patients with type 2 diabetic nephropathy: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Exp Nephrol.* 2015; 19:1098-106.
- ²⁰¹ Bianchi S1, Bigazzi R, Campese VM Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 70:2116-23.
- ²⁰² Wu X1, Zhang W, Ren H, Chen X, Xie J, Chen N. Diuretics associated acute kidney injury: clinical and pathological analysis. *Ren Fail.* 2014; 36(7):1051-5.
- ²⁰³ J.M. Alcázar de la Ossa, , J.A. Torres de Rueda, I. Bello Nicolau Renal function impairment with angiotensin converting enzyme inhibitors *Hipertensión* 2001;18:137-40
- ²⁰⁴ Hoshino T1, Ookawara S, Miyazawa H, Ito K, Ueda Y, Kaku Y, Hirai K, Mori H, Yoshida I, Tabei K. Renoprotective effects of thiazides combined with loop diuretics in patients with type 2 diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19:247-53.
- ²⁰⁵ Morales E, Caro J, Gutierrez E, Sevillano A, Auñón P, Fernandez C, Praga M. Diverse diuretics regimens differentially enhance the antialbuminuric effect of renin-angiotensin blockers in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015 Dec;88(6):1434-1441